

ANNEE 1970

THESE

N^o

816

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

P A R

Chlomo DAVID

Né le 19 Septembre 1940 à BAGDAD (Irak).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

ETUDE DE LA CORTISOLEMIE DANS
L'EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE.

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550210_0002

ANNEE 1970

THESE

N^o
=

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

P A R

Chlomo DAVID

Né le 19 Septembre 1940 à BAGDAD (Irak).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**ETUDE DE LA CORTISOLEMIE DANS
L'EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE.**

Président : Mr. H. BRICAIRE, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

en témoignage de l'affection que je lui porte.

A mes Frères,

qu'ils reçoivent l'expression de ma reconnaissance
pour les nombreux sacrifices auxquels ils ont consenti
afin que je puisse accomplir mes études.

A mes Soeurs.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE,

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Au Docteur Jean-Paul LUTON,

Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux de Paris,

qu'il reçoive ici l'expression de notre
reconnaissance pour nous avoir guidé de
ses précieux conseils dans l'élaboration
de cette thèse.

I - INTRODUCTION

Les progrès effectués ces dernières décennies dans les dosages hormonaux et en particulier en ce qui concerne les stéroïdes ont permis de perfectionner et de simplifier de plus en plus l'exploration fonctionnelle des glandes endocrines. Les dosages effectués sur le plasma suppléent aux inconvénients des dosages des dérivés hormonaux dans les urines de 24h, permettant d'apporter plus de précision et de nuances dans l'établissement du diagnostic. Les méthodes actuellement en notre disposition "approchent de la perfection" selon l'expression de Monsieur le Professeur BRICAIRE, bien qu'il demeure, certes, matière à recherche et à amélioration.

D'ores et déjà le dosage des stéroïdes plasmatiques est dépassé par des méthodes qui permettent de mesurer le taux de sécrétion ou de production d'une hormone stéroïde et d'en établir la clearance.

Le but des explorations de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien est double :

- d'une part l'appréciation directe des capacités d'émission des composés hormonaux par le cortex surrénal lui-même et son appareil de commande hypothalamo-hypophysaire.

- d'autre part et indirectement en éliminant la fonction surrénalienne on obtient une idée de la fonction gonadique en appréciant les métabolites résiduels que l'on peut supposer venir des gonades.

Est-il nécessaire de rappeler que le cortico-surrénal sécrète trois types d'hormones :

- les glucocorticoïdes dont le principal est le cortisol (10 à 20 mg/j)
 - les minéralo-corticoïdes dont le principal est l'Aldostérone (0,1 à 0,2 mg/j)
 - les androgènes dont le principal est la deshydro-épiandrosterone.
- Leur excrétion urinaire est de 10 à 20 mg/24 heures).

Le Cortisol ayant une place particulière parmi les hormones circulantes c'est pourquoi nous avons consacré la présente étude sur le "CORTISOL-PLASMA-TIQUE" sa place dans la sécrétion cortico-surrénalienne, les diverses méthodes de dosage, sa variation physiologique et pathologique mais surtout sur les nouvelles méthodes d'exploration dynamique de la fonction corti-surrénale qui étudient les variations de la cortisolémie après épreuves de stimulation et de freination. En effet, des protocoles simples, commodes et fidèles ont été mis au point ces dernières années et qui contribuent à un diagnostic plus précis dans les cas d'hypo ou d'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

Ces épreuves dynamiques acquièrent d'autant plus d'importance qu'on ne peut se fier aux chiffres absolus obtenus dans des conditions statiques car leur taux varient d'un sujet à l'autre et chez le même sujet d'un jour à l'autre selon le nycthémère, l'âge, les conditions physiologiques telle la grossesse, sous l'influence de stress ou diverses médications d'où l'importance de leurs variations relatives sous l'effet de la stimulation ou la freination replacés dans le contexte clinique et biologique.

De très nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la cortisolémie et les techniques de son dosage d'une part, les épreuves dynamiques d'autre part, tant en ce qui concerne les protocoles que les produits hormonaux ou hormonoïdes utilisés. Ce modeste exposé se propose donc de faire le point à propos de ces épreuves basées sur le comportement du seul cortisol plasmatique à savoir le test de stimulation rapide par un nouveau produit synthétique, la bêta-1-24 corticotrophine ou synacthène et l'épreuve de freination rapide à la dexaméthasone à dose unique ainsi que l'intérêt que cela représente pour le malade et pour le clinicien. Le dosage du cortisol avant et après stimulation ou freination s'affirme de plus en plus comme une épreuve de routine dans les services d'endocrinologie pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'hypo ou hypercorticisme.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail suivant :

- METABOLISME ET ROLE PHYSIOLOGIQUE DU CORTISOL
- METHODES DE DOSAGE DU CORTISOL
- SES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES
- ENFIN ET SURTOUT LES METHODES D'EXPLORATION DYNAMIQUE.

METABOLISME ET ROLE PHYSIOLOGIQUE
DU CORTISOL

I - METABOLISME DU CORTISOL

Le cortisol ou hydrocortisone ou encore "composé F" de KENDALL constitue le principal glucocorticoïde sécrété par la cortico-surrénale, 12 à 24 mg en sont sécrétés par 24 heures chez l'adulte.

De la glande ce stéroïde diffuse dans la circulation générale, puis son rôle physiologique rempli, il est dégradé par le foie, conjugué, et éliminé par les reins.

a) La synthèse du Cortisol s'effectue à partir du cholestérol, lequel constitue le précurseur des hormones surrénales. Son blocage peut entraîner un effondrement de la fonction surrénalienne.

La synthèse des stéroïdes à partir du cholestérol se fait de la façon suivante :

Au niveau de la cortico-surrénale elle se fait au niveau des couches internes fasciculée et réticulée, l'élément trophique et stimulant de cette synthèse est l'ACTH.

Le mécanisme enzymatique de la transformation du cholestérol fait entre en jeu l'action d'une desmolase qui est un mélange d'enzyme et où l'on retrouve des enzymes qui jouent un rôle très important dans tout le métabolisme des stéroïdes: Ce sont des hydroxylases qui ont la propriété de fixer sur un carbone de la chaîne un groupement OH en agissant sur l'un des hydrogènes du carbone.

Sous l'action de cette desmolase il se produit un clivage de la chaîne latérale du cholestérol entre C₂₀ et C₂₂. Cette réaction se fait sous l'influ-

ence de la 20 alpha hydroxylase et mobilise pour cela du NADP réduit (NADPH_2) fournisseur d'hydrogène.

Le résultat est la formation de :

- l'acide isocaproïque et
- le noyau restant en C_{20} porteur d'un OH. C'est la delta-5-prégnénolone.

Cette dernière se transforme en progestérone sous l'action de la 3-bêta-hydroxydeshydrogénase ayant 2 fonctions cétones en C_3 et C_{20} (prégna-4-ène-3-20 - diones ou progestérone).

C'est à partir de la progestérone que vont se former les divers groupes de stéroïdes.

Le cortisol : par 3 hydroxylation successifs :

- en 17-alpha d'abord sous l'action de 17-alpha hydroxylase donnant la 17-hydroxyprogestérone;
- cette réaction se fait aussi bien au niveau de la cortico-surrénale que des gonades.
- puis hydroxylation en C_{21} par la 21-hydroxylase, enzyme spécifique de la cortico-surrénale n'existant pas au niveau des gonades; le produit est le composé S de REICHSTEIN.
- enfin sous l'action de la 11-bêta-hydroxylase se forme le cortisol ou composé F de KENDALL qui est la 11-deoxycortisol.

La corticostérone est la 21-hydroxyprogestérone.

Ici il n'y a pas de fonction OH en C 17.

L'aldostérone sous l'action de la 18 aldolase après l'hydroxylation de la progestérone. Il y a formation d'une fonction aldéhyde en C 18 pour oxydation à ce niveau suivie de deshydrogénation.

Les androgènes : dérivent de la 17-OH-progestérone avec formation de corps en C-19 après coupure de la chaîne latérale par une 20 desmolase.

Les principaux sont la déhydro-épiandrostérone (DHEA), l'androstérone et la testostérone. La synthèse se fait par deux voies : cortico-surrénalienne et gonadique mais la production surrénalienne est très réduite aussi bien chez l'homme que chez la femme. Chez la femme il y a une production infime également par l'ovaire, et chez l'homme elle est essentiellement testiculaire (cellule de Leydig).

Les oestrogènes produits en C-18 dérivant des androgènes à partir de l'andro-sténédione avec oxydation du groupe méthyl en C-19, puis deshydrogénation avec formation d'une fonction aldéhyde (CHO) en C-18, suivi d'une coupure de cette fonction avec départ d'un hydrogène du carbone C2 et une isomérisation d'un H d'un autre hydrogène de C2 qui va se fixer sur l'oxygène de C3. Le produit est un phénol stéroïde avec 3 doubles-liaisons en C-10, 2-3 et 4-5 plus une fonction OH en C3 et une fonction cétone en C17, il s'agit de l'oestrone.

En conclusion la synthèse des stéroïdes a son point de départ le cholestérol qui donne naissance à la progestérone, et, excepté la DHEA, qui se détache plutôt de la chaîne de synthèse commune; la biosynthèse des hormones cortico-surréaliennes passe par la progestérone qui apparaît comme une véritable plaque tournante dans la synthèse des stéroïdes. Le taux de sécrétion du cortisol se situe à environ 12 à 25 mg par 24 heures. Sa concentration moyenne dans le plasma est d'environ 10 à 15 microgr. par 100 ml de plasma.

(2)

b) Son transport plasmatique s'effectue sous 2 formes :

- libre qui est la forme biologiquement active de l'hormone, et constitue environ 5%/ du cortisol total.
- lié : 95%/ du cortisol total et qui est biologiquement inactive. La majeure partie est liée à la transcortine, et le reste à l'albumine. La transcortine est une alpha-2-globuline encore appelée CBG (cortisol-binding-globuline). La transcortine a pour le cortisol une affinité 6000 fois plus grande que l'albumine.

Donc seul le cortisol non lié est physiologiquement actif, il peut en effet diffuser librement vers les tissus; le système protéique transporteur inactive transitoirement le cortisol en l'empêchant de diffuser, il le met en réserve pour ainsi dire et le protège contre une dégradation trop rapide

lors de la traversée hépatique. Si ce pouvoir transporteur du système protéique augmente, il résulte une élévation de la concentration du cortisol dans le sang qui peut faire croire à tort à un hyperfonctionnement surrénalien tel que dans le cas de la grossesse au cours de laquelle les oestrogènes augmentent la capacité de fixation de la transcortine : la concentration plasmatique du cortisol augmente alors, mais sa fraction libre, dite ultra-filtrable, reste la même, c'est pourquoi il n'y a pas de manifestation clinique d'hypercorticisme au cours de la grossesse.

L'affinité du cortisol pour la transcortine explique que sa demi-vie est de 80 à 100 minutes alors que celle de la cortisone moins bien fixée par la CBG n'est que de 30 minutes et celle du THF de 35 minutes.

Hors du plasma, le cortisol diffuse dans tout le liquide extra-cellulaire et pénètre dans certaines cellules : chez l'adulte 2 mg de ce stéroïde sont ainsi répartis dans l'organisme. Le taux est faible dans le LCR du fait de la barrière hémoméningée : 0,2 à 0,4 microgr/100ml mais la teneur s'élève dans les états inflammatoires. D'autres séreuses, et notamment les synoviales articulaires, sont perméables au cortisol.

c) Le catabolisme du cortisol s'effectue essentiellement au niveau du foie où il subit le processus de conjugaison. Cette dégradation se fait selon quatre réactions principales :

- au niveau de C-II, il existe un équilibre entre la fonction cétonique caractéristique de la cortisone ou composé E et la fonction alcoolique caractéristique du cortisol : notons que la cortisone pour être active physiologiquement doit être transformée en cortisol.
- au niveau du noyau A on observe une réaction essentielle d'inactivation : la disparition de la double liaison entre C4-C5 avec apparition de 2H sur les valences libérées et la réduction de la fonction cétone en C3 avec apparition d'une fonction hydroxyl en 3-alpha et un quatrième hydrogène en 3-bêta, avec formation de tétra-hydro-dérivés, du fait de l'adjonction de 4 atomes d'hydrogène .

Il se produit 3 dérivés qui sont :

- la tétrahydro-cortisol ou THF
- l'allo-tétra-hydro-cortisol ou allo THF
- tétra-hydro-cortisone ou THE.

Ces tétra-hydro-dérivés peuvent être réduits en C-20 avec apparition de fonction hydroxyl en C-20 au lieu de la fonction cétone ainsi :

La THE est réduite en cortolone et la THF en cortol.

Enfin par la fonction hydroxyl en C-17 le cortisol et ses métabolites peuvent se dégrader en partie en 17-cétostéroïdes (17 C.S.) : ceci par oxydation au niveau du C-17 avec clivage de la chaîne latérale et apparition d'une fonction cétone à ce niveau.

Ces métabolites dès que formés subissent le processus de la glycuro-conjugaison au niveau du foie ce qui, de liposolubles, les transforme en hydrosolubles facilitant ainsi leur élimination urinaire.

C'est sous l'effet de la glycuronyl-transférase hépatique que se fait la glycuro-conjugaison pour estérification au niveau de l'hydroxyle en 3 de ces métabolites.

L'immaturité de la glycuronyl transférase chez le nouveau-né rend compte de certaines perturbations métaboliques du cortisol caractéristiques de cet âge. De même toute atteinte hépatique retenti sur le métabolisme du cortisol avec apparition de métabolites anormaux. Un autre processus de dégradation est la sulfoconjugaison mais qui est secondaire et les dérivés sulfoconjugués sont peu nombreux. La cortisone et ses dérivés subissent le même processus de conjugaison.

d) L'élimination urinaire :

80 à 90°/° du cortisol filtré par les glomérules sont réabsorbés.
L'élimination du cortisol se répartie de la façon suivante :

- fraction libre : 5°/°
- fraction glycéro-conjugée : 60°/°
- fraction sulfo-conjugée : 10°/°

- le reste étant conjugué sous forme inconnue : 25°/°.

90°/° des métabolites du cortisol sont connus :

- cortisol : 1,5°/°
- cortisone : 1,5°/°
- TH dérivés : 52°/°
- cortol et cortolone : 27°/°
- I7 CS : 8°/°.

C'est la THE qui, en valeur absolue, est le plus important des métabolites. En valeur absolue il y a plus de THE (1 à 6 mg/24 h) que de THF (0,5 à 1,5 mg/24 h).

e) La conclusion pratique est que lors des dosages biochimiques il est important de tenir compte de ces notions métaboliques dans l'interprétation des résultats : Le fait d'être conjugué permet la solubilité de ces stéroïdes dans l'urine c'est pourquoi pour les séparer du milieu aqueux la plupart des méthodes de dosage commencent par les hydrolyser en rompant la liaison avec l'acide glycuronique ou avec l'acide sulfurique; devenu lipophil, le stéroïde est extrait par les solvants organiques puis purifié et dosé par réaction colorimétrique.

La réaction colorée caractérise une seule fonction chimique du stéroïde, ici la fonction alpha-cétol. Donc à moins de séparation très spécifique le résultat obtenu ne concerne qu'un ensemble de métabolites dont le rapport quantitatif avec le stéroïde d'origine est très variable.

De même la réaction colorée, risque d'être perturbée et ses résultats faussés par d'autres corps chimiques présentant la même fonction.

La méthode de Norymbersky dose la totalité des métabolites alors que la réaction de Porter et Silber dose l'ensemble : THE + THF + allo THF.

La méthode de Zimmermann dose les I7-CS.

L'élimination urinaire du cortisol et de ses métabolites est sous l'influence de plusieurs facteurs qui s'intriquent entre eux :

le CBG, la glycuroconjugaison hépatique, la filtration glomérulaire et la réabsorption qui s'intercalent entre la sécrétion corticosurrénalienne et l'élimination urinaire et qui peuvent ralentir ou altérer le catabolisme. C'est le cas de l'effondrement des stéroïdes urinaires au cours des cirrhoses où l'accélération du métabolisme dans les hyperthyroïdies avec élévation des stéroïdes urinaires.

Enfin le métabolisme d'un stéroïde sécrété varie normalement d'un individu à l'autre, d'où la prudence dans l'interprétation des dosages urinaires des stéroïdes.

II - ROLE PHYSIOLOGIQUE (I)

Le rôle physiologique du cortisol s'exerce à divers niveaux :

Métabolisme hydrocarboné : l'augmentation du cortisol entraîne une hyperglycémie, une résistance accrue à l'insuline, une augmentation de la glycogénèse hépatique; sa diminution provoquant les effets inverses;

Métabolisme protidique : le cortisol favorise le catabolisme protidique une élévation de la cortisolémie négative le bilan azoté;

Métabolisme lipidique : le cortisol provoque une fonte des graisses, une lipogénèse (syndrome de Cushing); favorise la synthèse des acides gras à longue chaîne, la cétogénèse et la cétose, sans doute par mobilisation des graisses hépatiques, la lipogénèse périphérique;

Action hydro-électrique : le cortisol provoque une diurèse aqueuse par augmentation de la filtration glomérulaire, une rétention sodée, une hypokaliurie, une hypokaliémie.

Pression artérielle ; le rôle du cortisol dans l'HTA de la maladie de Cushing n'est pas mis en évidence.

Action dans l'allergie : le cortisol supprime la production d'anticorps les manifestations d'hypersensibilité retardée, les réactions aiguës liées à la libération de sérotonine, mais ne modifie pas les phénomènes liés à la décharge d'histamine.

Action dans l'inflammation : le cortisol exerce une action anti-inflammatoire, en inhibant la prolifération et la destruction des fibroblastes, en diminuant le collagène et les mucopolysaccharides.

Action dans l'infection : un excès de cortisol n'augmente pas la sensibilité à l'infection, mais peut entraîner le réveil d'une tuberculose latente.

Action sur le système nerveux central : l'excès comme le déficit en cortisol entraînent des troubles psychiques réversibles par correction du déséquilibre stéroïdien..

Action sur le sang : le cortisol favorise l'érythropoïèse, diminue le taux des éosinophiles et des lymphocytes.

Action sur le muscle strié : un déficit en cortisol réduit la fonction musculaire, perturbe l'adaptation du myocarde à la baisse du tonus artériolaire et à l'altération des parois capillaires.

Action sur le squelette : la trame protéique de l'os est diminuée, et une déminéralisation se produit en cas d'excès de cortisol circulant.

III - METHODES DE DOSAGE DU CORTISOL

Le dosage sanguin donne la valeur, à un moment donné, du taux du Cortisol sanguin par 100 ml de plasma, alors que le dosage dans les urines mesure l'élimination en 24 heures des métabolites de divers groupes hormonaux sécrétés par la glande corticosurrénale. Ce choix de 24 heures est avantageux du fait qu'il représente une moyenne entre les moments de plus grande activité et le moment de plus grand repos de la glande, ceci de par la variation du cycle nycthémeral de la sécrétion du Cortisol.

DOSAGE PLASMOTIQUE DU CORTISOL

Prélèvement :

Le sang est prélevé sur Héparine. La quantité à prélever dépend des méthodes de dosage : 20 ml dans la méthode de PORTER et SILBER, 10 ml dans la méthode fluorimétrique de DR MOOR. L'horaire du prélèvement, 8 à 9 heures du matin, est comme nous le verrons important. Il est de plus préférable de ne pas l'effectuer après un repas, du fait de la présence de chylomicrons qui viendront par la suite perturber le dosage. Il sera donc effectué à jeûn.

Pour obtenir un bon résultat il faut aussi que le sang puis le plasma, soient manipulés dans des tubes très propres. Après le prélèvement, le sang doit être centrifugé immédiatement pour séparer les éléments figurés qui ne contiennent que des traces de stéroïdes, du plasma sanguin où ils se trouvent en quasi totalité. De laisser longtemps le plasma au contact des globules rouges entraîne une baisse progressive de la concentration des corticoïdes dosés, soit par diffusion dans les cellules sanguines, soit surtout du fait du processus enzymatique de dégradation in situ. S'il y a eu hémolyse, le dosage est impossible, par contre il peut être réalisé dans certaines conditions sur sérum.

Le plasma sera congelé à bonne température (4°) si possible dans les 12 heures qui suivent le prélèvement et jusqu'au moment du dosage.

Un dosage des corticoïdes plasmatiques ne doit jamais être considéré comme ayant une valeur absolue en lui-même, car la concentration du cortisol varie dans la journée et sous l'influence de très nombreuses causes. Il est beaucoup préférable d'intégrer ce dosage dans une exploration fonctionnelle. De même, on ne peut pas plus tirer de renseignements d'un seul dosage des corticoïdes plasmatiques que l'on ne peut obtenir d'une seule glycémie.

Sur le plan technique, différentes méthodes ont été décrites pour doser les corticoïdes plasmatiques libres, c'est-à-dire l'ensemble du Cortisol, et ses dérivés non encore conjugués qu'ils soient liés ou non au système protéique transporteur.

Sans entrer dans des détails purement techniques du dosage, ne seront exposés ici que les principes des méthodes, les résultats, l'intérêt et l'inconvénient de chaque méthode.

I - METHODES COLORIMETRIQUES DE PORTER et SILBER (3)

Décrite en 1950 pour doser les stéroïdes urinaires, elle fut modifiée par la suite en vue du dosage des stéroïdes plasmatiques. Son principe est basé sur une réaction colorée due par la formation d'hydrazone entre les fonctions di-hydroxy-cétone de la chaîne latérale et la phenyl-hydrazine en milieu sulfurique. Après addition de 1 microgramme de Cortisol par ml de plasma ou d'urine, environ 88°/° pouvait être extrait par le chloroforme. Donc, la structure nécessaire pour que ce stéroïde réagisse est la suivante : un noyau prégnane (21 atomes de carbone) saturé ou non sur les carbones 3 et 4, porteur ou non d'une fonction oxygénée en C11 mais présente sur sa chaîne latérale deux hydroxyls en 17 et 21 et une fonction cétone sur le carbone 20. Si on se rapporte au métabolisme des stéroïdes, on voit que seuls les stéroïdes suivant réagissent : Cortisol, Cortisone, THE, THF et allo THF, le composé S et son tétra-hydro-dérivé (THS) qui ne diffèrent des dérivés du Cortisol que par l'absence d'une fonction oxygénée en C11. Signalons aussi que parmi les corticoïdes de synthèse, la dexamétharose ne donne pas cette réaction du fait de la présence en 16 alpha- d'un méthyl, ceci a une application pratique, lors des épreuves de freination cortico-surrénalienne.

Malheureusement, toute une série de composés donnés à des fins thérapeutiques peuvent venir perturber cette réaction tels : l'acide ascorbique, l'iodure de K, le chloral, l'aspirine, les salicylates, la quinine, l'amidopyrine, les sulfadiazines, le tri-acétyl-oléandromycine, sans oublier le glucose et les corps cétoniques. La plupart ne sont que très peu solubles dans les solvants organiques utilisés pour extraire les stéroïdes mais du fait du coefficient de partage, s'ils sont en très grande quantité, ils pourront cependant être extraits en faible quantité au cours des processus de dosage.

Ce procédé n'est pas suffisamment sensible pour le dosage des corticofides plasmatiques. NELSON et SAMUEL (1951) modifient cette méthode en recourrant à une chromatographie de séparation et micro-cuvettes afin de doser le cortisol plasmatique :

- 5 à 10 ml de plasma sont extraits par du chloroforme et purifiés par chromatographie sur colonne, la réaction colorée de PORTER et SILBER constitue le dosage terminal. Le résultat moyen ainsi obtenu pour un prélèvement effectué à jeûn, entre 6 et 9 heures du matin, est de l'ordre de 16 microg./100ml de plasma avec des extrêmes de 5 à 24 microg./100ml. La cause de cette variation peut parfois être reconnue : douleur ou émotion lors du prélèvement, artéfact technique tel qu'un taux élevé de bilirubine ou de corps cétonique dans le plasma. Parfois, la cause est inconnue, 80% de cette concentration sont représentés en moyenne par le Cortisol, le reste est constitué de tétrahydrodérivés non encore glycuco-conjugués ou bien par des artéfacts. Ce procédé permet de mesurer de très petites concentrations de Cortisol dans le sang.

En 1954, PORTER et SILBER proposent une méthode avec une série moins encombrante d'extraction organique substituée à la phase chromatographique telle qu'elle est décrite par NELSON et SAMUEL.

- 1°) 15 secondes d'extraction avec 5 volumes de chloroforme
- 2°) 10 secondes de lavage alcalin dans du soude (NaOH) décinormal
- 3°) 15 secondes d'extraction d'un aliquot de chloroforme extrait avec de la phénylhydrazine en milieu sulfurique,

- 4°) Lecture en micro-cuvette dans le spectrophotomètre de BECKMANN à 410 mμ après avoir porté l'échantillon à 60° pendant une durée de 30 minutes.

Ce procédé dose non seulement le cortisol et la cortisone, mais inclue également dans le dosage le précurseur du cortisol le 17 hydroxy-11-deoxy-corticostérone ou composé S de REICHSTEIN et leurs dérivés. Ceci rend ce procédé inutilisable lors du test dynamique à la métopirone.

La sensibilité de cette méthode est diminuée lors de dosages en petites quantités de stéroïdes inférieurs à 6 microg./100ml l'écart diminue pour des concentrations plus élevées.

Le résultat moyen obtenu est de l'ordre de 13,3 microg. $\pm$ 6,2 microg./100 ml de plasma.

Dans les urines, il est de l'ordre de :

6 mg (5-14)/24 h chez l'homme

4,5 mg (2,8-12)/24h chez la femme.

II - METHODE DE DOSAGE FLUOROMETRIQUE de DE MOOR(4)

Son principe repose sur la fluorescence des delta 4-3 céto 11 hydroxy-corticostéroïdes après 5 minutes d'incubation en milieu sulfo-éthylé (acide sulfurique + éthanol). Elle permet de doser ces substances dans les extraits plasmatiques et urinaires.

Les stéroïdes mis en évidence sont en majeure partie le Cortisol et la corticostérone, ainsi que les dérivés 20 hydroxy et probablement aussi les dérivés 21 deoxy de ces deux stéroïdes. Les stéroïdes hydrogénés dans le cycle A (dérivé tétra-hydro) ne sont pas inclus dans les substances dosées. La spécificité du groupe obtenu ici offre certains avantages, surtout en ce qui concerne le dosage des corticoïdes urinaires "libres".

La sensibilité de cette technique est infiniment plus grande que celle de la méthode colorimétrique (4 à 6 fois) et pouvant doser même des quantités de l'ordre du nanogramme si l'on utilise le réactif d'Ittrich.

Plus rapide (un dosage en 30 mn),

Plus efficient (jusqu'à 80 dosages peuvent être faits en un jour) et techniquement tout aussi fidèles que les méthodes colorimétriques correspondantes.

La méthode fluorimétrique telle qu'elle fut rapportée par DE MOOR et Coll. en 1959 permet de doser les delta-4-3 céto-11-hydroxy-corticoïdes dans 1 à 2 ml de plasma s'inspire d'une technique décrite par PORTER et SILBER et comporte un lavage du plasma à l'éther de pétrole, suivi d'une extraction au chlorure de méthylène et d'une purification de l'extrait à l'aide de NaOH déci-normal. L'extrait ainsi préparé est obtenu à son tour par un mélange d'ac de sulfurique éthanol dans un rapport 3/1 (75:25 v/v).

La réaction de fluorescence mise au point par DE MOOR et Coll. se fait dans le même mélange après incubation de 5 minutes, en employant une excitation lumineuse à 470 mμ et en mesurant la lumière fluorescente émise entre 510 et 600 mμ (Max 560 mμ).

ZENKER et DE MOOR ont plus tard modifié le procédé original en supprimant la phase de lavage à l'éther de pétrole sans que cela modifie le résultat final.

Le dosage s'effectuant en partant de 1 ml de plasma.

Le résultat obtenu se situe en moyenne :

- 22 microg./100ml de plasma et correspondant non seulement au Cortisol mais aussi à la corticostérone. Ce résultat ne correspond pas au chiffre rapporté par la littérature qui est de l'ordre de 10 à 13 μg/100ml. En effet, si l'on retranche des chiffres fluorimétriques 3 μg de "background" et 1 à 2 mg de corticostérone, il reste 17 à 18 mg présumés être le cortisol qui est encore supérieur au résultat des autres méthodes. Cette différence peut être également due à différents facteurs, notamment de l'horaire du prélèvement à 10 h le taux moyen du cortisol baisse de 6 μg par rapport au taux de 8 h du matin. Dans les cas où il s'agit de plasma prélevé à 8 h du matin à jeun, les résultats rapportés par la littérature sont souvent de l'ordre de 16 μg/100ml.

De plus, dans les méthodes colorimétriques la réaction à la phénylhydrazine est susceptible de phénomènes d'inhibition en plus du fait que le dosage comprend d'autres dérivés :

Il est à noter que certains facteurs interfèrent dans cette méthode donnant une fluorescence aspécifique tels :

- les réactifs eux-mêmes s'ils ne sont pas convenablement purifiés,
- la fluorescence peu prononcée du cholestérol et des stéroïdes autres que le cortisol et la corticostérone et leurs dérivés 20 β et 21 deox
- le cortisol administré à des fins thérapeutiques affecte évidemment les mensurations ce qui n'est pas le cas des corticostéroïdes synthétique comme la prednisone et la dexaméthasone qui ne deviennent guère, voire pas du tout, fluorescents.

A cause de sa propre fluorescence, la spiro lactone perturbe les mensurations et cela plusieurs jours encore après la dernière prise.

En théorie la digitaline et les sels biliaires doivent également donner une fluorescence sulfo-éthylée : en effet chez 59 sujets traités par de la digitaline Nativelle (0,1 à 0,4 mg/j) les taux moyens des 11-hydroxy-stéroïdes étant de 24,8 μ g pour 100 ml de plasma, au lieu du taux moyen de 22,4 μ g. Il faut cependant noter que la décompensation cardiaque et l'H.T.A. peuvent entraîner une augmentation de la cortisolémie.

En cas d'ictère, d'hémolyse ou après un repas copieux (lipémie post-prandiale) le résultat peut-être douteux.

Enfin les inhibiteurs de l'ovulation et les oestrogènes faussent les résultats. Pendant la grossesse on ne peut se fier à la fluorimétrie étant donné les modifications que subit l'économie hormonale. Il est à noter de plus que le taux est légèrement plus élevé chez la femme.

Chez les malades hospitalisés pour des affections non endocriniennes et ne présentant pas d'atteintes hépatiques, ou rénales, les valeurs obtenues diffèrent quelque peu des résultats chez des sujets normaux non hospitalisés.

Les stressés donnent une augmentation significative de plus de 20%
Le taux du cortisol ne subit pas de variation saisonnière.

Une technique analogue est appliquée pour le dosage des stéroïdes urinaires. Elle copie fidèlement la technique décrite pour les dosages plasmatiques, partant de 2 ml d'urine.

La technique de DEMOOR fut modifiée par d'autres auteurs, notamment MATTINGLY et COLL (1962)(6) afin de la simplifier. Il décrit une méthode dont le principe est le suivant :

1°) Les corticostéroïdes sont extraits du plasma à l'aide de chlorure de méthylène lipophile. Toutes les substances lipophiles sont ainsi englobées dans la phase de chlorure de méthylène.

2°) Avec de l'acide sulfurique concentrée et de l'éthanol on transfère à nouveau les corticostéroïdes dans une phase aqueuse. Sous l'effet du mélange d'acide sulfurique et d'éthanol, ils deviennent fluorescents. Le degré de fluorescence est alors mesuré par comparaison avec celui du Cortisol pris comme étalon.

R. MALLEIN et A. ROLLET (5) décrivent une autre technique ayant également recours à la fluorescence. La méthode permet de doser de très faibles quantités de cortisol et de corticostérone dans le sang périphérique.

La séparation des 11-hydroxy-corticostéroïdes est basée sur la différence de coefficients de partage entre l'eau et le chlorure de carbone selon V. DER VRIES. Il devient ainsi possible de déterminer le taux des corticostéroïdes totaux d'une part et de la corticostérone d'autre part par la fluorescence en milieu éthanol sulfurique. Le cortisol est déduit par différence.

Cette méthode nécessite un prélèvement de 12 à 15 ml de sang prélevé sur 5 mg d'héparine de préférence au citrate ou oxalate de sodium. Le plasma séparé par centrifugation est réfrigéré, mais il vaut mieux opérer l'extraction sur le plasma frais pour ne pas être gêné par la précipitation ultérieure de protéines.

Les résultats moyens obtenus sont les suivants :

1°) Homme et femme : (prélèvement à 8 heures)

Cortisol : 11 ± 1 $\mu\text{g}/100$ ml de plasma

Corticostérone : $2 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/100$ ml de plasma

2°) Cycle nyctéméral :

<u>Heure</u>	en $\mu\text{g}/100$ ml	
	<u>Cortisol</u>	<u>Corticostérone</u>
8 h	11	2
12 h	8	2
16 h	5	2
20 h	3	2

3°) Etude du taux de production du cortisol pour la méthode de dilution isotopique. (selon BERTRAND et Coll., RAPPAPORT et Coll.) (2)(8)

I.- En pratique, la mesure du taux de production du Cortisol se déroule de la façon suivante :

- on injecte par voie intraveineuse une quantité connue et précise de Cortisol marqué ($0,5 \mu\text{C}$ de 4 C^{14} Cortisol ou $3 \mu\text{C}$ de Cortisol

- on recueille les urines de 24 heures chez l'enfant et l'adulte de 48 heures chez le nourrisson, urines dans lesquelles on retrouve la totalité de la radioactivité injectée.

- Sur un échantillon moyen, on mesure exactement la radioactivité contenue dans $10 \mu\text{g}$ de cortisol ou dans un de ses dérivés. Connaissant la radioactivité on peut calculer la quantité de cortisol contenu dans les urines et en déduire la sécrétion pendant la durée de l'étude : résultats de cette technique sont les suivants :

- chez l'adulte normal : la sécrétion de cortisol est de $15,8 \pm 3 \text{ mg}/24 \text{ h}$ (limites : $7,7 - 20,3$)
ou $9 \pm 1,8 \text{ mg}/\text{m}^2/24 \text{ h}$ (5 à 12 mg).

- Chez le nourrisson et l'enfant : on préférera ramener les résultats au m^2 de surface corporelle, le taux moyen est de $12,2 \text{ mg} (\pm 2,8)/\text{M}^2/24 \text{ h}$ avec des extrêmes de 8 à 16 mg .

La relation entre la sécrétion du Cortisol et l'élimination urinaire de 17 OHCS peut s'exprimer comme le rapport : $17 \text{ OHCS}/\text{Sécrétion de Cortisol}$.

Chez le sujet normal, sa valeur est de $0,23 \pm 0,035$. On peut aussi interpréter ce rapport comme un taux de conversion de Cortisol en métabolites urinaires donnant la réaction de PORTER et SILBER :

- chez le sujet normal ce taux sera de $23\% \pm 3,5$.

2.- L'intérêt de cette méthode paraît évident :

- si le sujet étudié est à l'équilibre, s'il ne présente pas de désordres métaboliques aigus ou de perturbations rapides et graves au cours des 24 h d'examen, on peut préciser très exactement le taux de sécrétion du cortisol

et ceci quelles que soient les diverses voies métaboliques suivies par les stéroïdes. Rappelons en effet que l'élimination des corticoïdes urinaires (I7 OHCS KES) peut représenter 10 à 60°/° de cette sécrétion suivant les circonstances physiopathologiques. Le risque d'irradiation provoqué par l'injection de stéroïdes marqués C14 ou tritium sont très minimes, pour plusieurs raisons :

- les isotopes utilisés surtout le tritium ont une faible énergie. Le noyau stéroïde n'est pas rompu au cours de son métabolisme et le C14 ou le tritium ne peuvent donc pas être repris dans une autre chaîne métabolique. Enfin, 98 à 100°/° de la radioactivité sont éliminés dans les 48 heures qui suivent l'injection.

- des calculs ont permis de montrer que l'irradiation infligée au sujet était inférieure au 1/5è de la dose reçue au cours d'une radiographie pulmonaire.

- Il est à noter également que lors du dosage des I7 OHCS urinaires par la méthode de PORTER et SILBERT le résultat n'est pas rigoureusement proportionnel entre l'élimination urinaire des I7 OHCS et la sécrétion de Cortisol. La méthode de dilution isotopique permet de préciser cette disproportionnalité surtout dans certaines situations pathologiques. Pour une valeur de sécrétion donnée le chiffre de I7 OHCS urinaires peut être variable car il dépend du métabolisme périphérique du cortisol, des processus de glycuconjugaison ; du rendement de l'hydrolyse enzymatique et de la fidélité de la réaction de PORTER et SILBER.

En effet la fraction du cortisol éliminée sous forme de métabolites porteur d'une chaîne latérale d'hydroxy-alpha-cétone peut varier selon l'importance de la glycuconjugaison ; l'hydrolyse enzymatique pour le glyconidase peut être partiellement inhibée, la réaction de PORTER et SILBER peut être altérée par la présence de divers chromogènes non spécifiques dans les urines. Il devient nécessaire dans ces cas de disposer d'une méthode de mesure de la sécrétion du cortisol elle-même : l'utilisation du Cortisol marqué et l'application des principes de dilution isotopique urinaire permettent cette mesure.

La confrontation de l'élimination urinaire des I7 OHCS avec les valeurs de la sécrétion du cortisol dans divers états pathologiques montre que les chiffres d'élimination urinaire doivent être parfois interprétés avec réserve.

Ainsi :

a) Dans les hypocorticismes primaires ou secondaires (9 cas étudiés par RAPPAPORT et Coll)(3) l'élimination urinaire des I7 OHCS s'est montrée plus basse que ne le voudrait la sécrétion du cortisol;

- I7 OHCS urinaires $< 0,1 \text{ mg}/24\text{h}$

alors que la sécrétion du cortisol voisinait entre 0,125 et 2,2mg/24 heures.

En moyenne, dans la maladie d'ADDISON, le taux de sécrétion varie entre 1,2 et 5,5mg par 24 h. La mesure de la sécrétion du cortisol permet donc de connaître avec plus de précision la valeur fonctionnelle restante du cortex surrénal.

b) Dans l'hypercorticisme : le métabolisme périphérique du cortisol est diminué entraînant dans certains cas une excrétion urinaire de I7 OHCS normale ou légèrement augmentée mais beaucoup moindre que ne le voudrait la cortisolémie très élevée. D'autre part une partie du catabolisme est déviée vers d'autres métabolites que ceux dosables par la méthode de PORTER et SILBER. Dans 2 cas sur 9 sujets étudiés par RAPPAPORT, atteints d'hypercorticisme et où la sécrétion du cortisol est augmentée à des chiffres successifs de 24,1 et 39,5 mg/24h, l'élimination urinaire de I7 OHCS fut normale et dans les 7 autres cas le rapport I7 OHCS/sécrétion de cortisol fut inférieur à la normale.

De même dans les cas d'hypercorticisme traités par l'OP'DDD on a assisté à une chute franche de l'élimination urinaire des I7 OHCS. Pendant que la cortisolémie est restée relativement élevée. Ainsi seule la mesure de la sécrétion permet le diagnostic d'hypercorticisme dans certaines formes où l'élimination urinaire est normale alors que le taux de sécrétion varie entre 23 et 45 mg/24 h. Le fractionnement des métabolites urinaires au cours de l'hypercorticisme a mis en évidence les modifications de métabolisme périphérique du cortisol.

c) Dans un groupe d'enfants présentant un nanisme idiopathique sans déficit endocrinien la mesure de la sécrétion du cortisol rapporté à la surface s'est montrée normale si l'on tient compte de la réduction staturo-pondérale. Compte-tenu des résultats de BERTRAND. On peut dire que dès le 3è mois de la vie et en situation basale la sécrétion du cortisol par m² de surface corporelle reste stable.

En conclusion la détermination du taux de sécrétion de cortisol permet grâce à sa précision d'apporter des nuances dans le diagnostic de l'insuffisance surrénale que le taux bas de 17 OHCS urinaires de signification souvent incertaine sont incapables de fournir.

Dans le cadre de l'hypercorticisme, la mesure du taux de sécrétion du cortisol représente un élément indispensable au diagnostic dans les cas discutables caractérisés par une élimination normale, des 17 OHCS urinaires. Par contre la détermination du taux de sécrétion n'apporte pas d'arguments dans la discussion du problème majeur qui est d'ordre étiologique : tumeur surrénale, hyperplasie avec ou sans tumeur hypophysaire, présentant des taux de sécrétion voisins.

Cette méthode donne un reflet plus fidèle de la valeur fonctionnelle du cortex surrénal.

Néanmoins, le dosage du cortisol plasmatique est suffisant en pratique courante, car une certaine proportionnalité existe entre le taux d'hormone circulant et le taux de sa sécrétion.

IV - LA DETERMINATION DE LA DUREE DE DEMI-VIE BIOLOGIQUE DU CORTISOL se fait également par la méthode de dilution isotopique. Elle est le plus souvent comprise entre 55 et 75 minutes.

Sous l'influence de l'ACTH on assiste à un raccourcissement de la demi-vie qui reste toutefois dans la limite de la normale.

Dans l'insuffisance surrénale on assiste à un allongement de la demi-vie du cortisol. Il semble exister une proportionnalité entre la durée de demi-vie et le degré de l'insuffisance cortico-surrénale.

Dans l'hypercorticisme, il ne semble pas y avoir de relation entre la demi-vie et la nature ou la gravité de l'affection puisque les demi-vies retrouvées sont comprises entre 53 et 74 minutes.

V - D'AUTRES TECHNIQUES BIOCHIMIQUES PEUVENT ETRE UTILISEES : mais elles sortent du cadre de la "routine" pour entrer dans celui de l'investigation biologique. Elles font appel à des chromatographies successives et à l'utilisation du traceur.

- La chromatographie gaz-liquide est une méthode d'avenir et dont la sensibilité dépend du détecteur utilisé :

- par ionisation de flamme on peut mesurer les quantités de l'ordre de 0,01 à quelques μg .

- le détecteur à capture d'électron permet de descendre à une fraction de nanogrammes, si on a préalablement estérifié les stéroïdes en mono-chloro-acétate ou en heptafluorobutyrate.

Il faut également citer l'intérêt du "cortisol libre urinaire" mesuré après chromatographie sélective : on admet chez l'adulte que son excrétion moyenne est de 43 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (30 μg chez la femme et 50 μg chez l'homme).

Cette technique semble particulièrement utilisée dans le diagnostic des Syndromes de Cushing : en effet, chez le sujet normal, chez l'obèse cette réaction est toujours inférieure à 200 $\mu\text{g}/24\text{h}$ alors que dans tous les hypercorticismes on observe une excrétion dépassant 200 $\mu\text{g}/24\text{h}$. Quoiqu'il en soit, il n'existe pas de relation ici non plus entre le cortisol libre urinaire et le taux de sécrétion de ce stéroïde.

IV - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA CORTISOLEMIE ET SA REGULATION

A - LE CYCLE NYCTHEMERAL DE LA CORTISOLEMIE

Depuis que BERNARD et CANNON ont introduit le concept de la constance du milieu intérieur et de l'homéostasie, il est également apparu que certains processus biologiques varient de façon cyclique. Ceux qui présentent le plus grand intérêt sont ceux qui varient de façon périodique pendant une durée de 24 heures.

Depuis environ un siècle certaines variations physiologiques de certaines fonctions ont été reconnues tels par exemple certains aspects de la fonction rénale, l'excrétion urinaire est supérieure le jour que la nuit, de même des processus divers tels la température centrale du corps, le rythme cardiaque et la production hormonale. Dans certains cas la variation est si importante à des moments différents de la journée qu'un dosage sans référence à l'heure du prélèvement est sans signification.

La variation nycthemerale de la fonction cortico-surrénale a été mise en évidence pour la première fois par PINCUS (1943). Il a noté que l'excrétion urinaire des 17 céto-chez des jeunes hommes est plus grande durant la journée que durant la nuit. Il a postulé que cette différence est secondaire à l'activité journalière.

Les variations nycthémerales de l'élimination urinaire des métabolites du cortisol furent démontrées par ROMANOFF (1949), il a constaté que l'excrétion maximum survenait le matin, cette constatation fut confirmée par SANDBERG et Al. (1953) ainsi que par LAIDLAW.

BLISS et Al. (1953) dans leur étude sur le taux plasmatique normal des 17-OHCS notent les premiers que les valeurs trouvées à 8 heures du matin sont

plus hautes que celles du soir. Depuis tous les auteurs interprètent leurs résultats en tenant compte de l'heure du prélèvement.

Actuellement l'existence du cycle nycthémeral du cortisol plasmatique est aisément démontrable et ceci explique les variations de l'excrétion urinaire du cortisol et de ses métabolites.

L'étude de ces variations sur divers prélèvements sanguins au cours de la journée ont montré que le taux de la cortisolémie passe par un minimum vers minuit et un maximum entre 6 et 8 heures du matin.

GIRARD, BINOUX et MOZZICONACCI⁽¹³⁾ dans une récente étude rapportent des chiffres concordant avec ceux d'autres auteurs et notent une différence significative selon que le prélèvement avait été fait le matin avant ou après 9 h 30, la moyenne passant de 21,1 µg/100ml dans le premier cas à 16,6 µg/100ml dans le second. De même des prélèvements effectués tout au long de la journée, à 5 h, 8 h, 10 h 30, 14 h 30, 18 h 30 et 0 h 15 ont donné les résultats moyens suivants :

à 5 h : 19,4 µg/100ml = taux maximum
8 h : 18,4 µg/100ml
10 h 30 : 15,3 µg/100ml
14 h 30 : 14,3 µg/100ml
18 h 30 : 11,6 µg/100ml
0 h 15 : 6,6 µg/100ml = taux minimum.

Ce cycle a été notamment bien décrit pour ENGEL et MIGEON qui observent eux aussi les taux maximum entre 5 et 8 heures du matin, à partir de 8 h le taux décroît d'abord vite puis lentement pour atteindre la valeur minimum à minuit suivit d'une ascension rapide entre 2 h et 6 h du matin.

Il faut donc tenir compte de l'heure du prélèvement dans l'interprétation du taux du cortisol puisque la moyenne varie de 21 µg le matin à 6,6 µg à minuit.

Par ailleurs l'appréciation du taux sanguin du cortisol ne doit pas être jugée en valeur absolue mais en fonction des besoins de l'organisme car le cycle est modifié par nombre de phénomènes tels les stress physiques -

traumatisme, intervention chirurgicale, ou psychiques, provoquant une augmentation de décharge d'ACTH qui entraîne à son tour une stimulation surrénalienne et une augmentation de la cortisolémie, quelques heures après le stress.

Des variations similaires sont notées lors des infections, oblitération des artères coronaires et accidents cérébraux, ainsi que dans les états d'anxiété.

Si l'anxiété devient permanente on peut observer des taux avoisinants de ceux observés dans la maladie de Cushing. Ce sont les divers aspects de cette variation, selon l'âge, les états physiologiques particuliers tels la grossesse et les effets des contraceptifs, les stress psychiques, les facteurs raciaux et topographiques que nous allons voir plus en détails avant d'aborder la régulation de la cortisolémie et du cycle nyctéméral.

B- VARIATIONS DE LA CORTISOLEMIE DANS LES ETATS PHYSIOLOGIQUES PARTICULIERS

I°) Selon l'âge : nous traiterons ici des variations du cortisol plasmatique à la naissance et dans la période néo-natale. Selon étude rapportée par HILLMAN et GIROUD.(19).

Le cortisol et la cortisone ont été mesurés chez la mère et au niveau du plasma du cordon de même que chez le nouveau-né par la méthode de dilution isotopique. Il a été trouvé que la concentration du cortisone au niveau du cordon était supérieure à celle de la mère. Après la naissance le taux du cortisone plasmatique se maintient durant la 1^{ère} semaine de la vie et la concentration à la fois du cortisone et du cortisol augmente après administration d'ACTH. Les résultats sont les suivants :

a) A la naissance : chez la mère la concentration moyenne du cortisol était de 52,4 µg/100ml, soit 6,7 fois supérieure que dans le plasma du cordon (7,8µg/100ml).

Le taux moyen du cortisone était de 5,2 µg/100ml dans le plasma maternel soit le tiers de la concentration cordonale qui était de 13,6 µg/100ml.

Cette différence entre la concentration du cortisol et du cortisone chez la mère est au niveau de la circulation foeto-placentaire est illustrée par le rapport cortisone/cortisol qui est chez la mère de 0,1 et au niveau du cordon 1,8.

b) Après la naissance : vers la 6^e - 18^e - 24^e heures, on assiste à une chute de la concentration à la fois du cortisol et de la cortisone, les valeurs à la 18^e heure sont d'une baisse très significative par rapport à la valeur mesurée à partir du plasma du cordon.

Les valeurs moyennes du cortisol furent les suivantes :

- à la 12 ^e heure (9 cas)	: 7,1 µg/100ml
12 ^e et 24 ^e heures	: 3,8 µg/100ml
24 ^e - 36 ^e heures	: 8,5 µg/100ml
36 ^e - 48 ^e heures	: 4,2 µg/100ml
48 ^e - 72 ^e heures	: 4,7 µg/100ml
11 ^e - 16 ^e jours	: 2,8 µg/100ml.
- entre 1 et 5 mois	: 4,4 µg/100ml.

Parallèlement les valeurs de la cortisone ont été les suivantes (méthodes de dilution isotopique) :

Les 12 premières heures	: 5,3 µg/100ml
12 ^e - 24 ^e heures	: 4,5 µg/100ml
24 ^e - 36 ^e heures	: 6,0 µg/100ml
36 ^e - 48 ^e heures	: 3,9 µg/100ml
48 ^e - 72 ^e heures	: 3,9 µg/100ml
11 ^e - 16 ^e jours	: 3,0 µg/100ml
1 à 5 Mois	: 0,6 µg/100ml.

Ceci montre qu'après 48 heures les valeurs des concentrations de cortisone, celui ci reste le stéroïde sanguin le plus important durant les premières semaines de la vie.

La stimulation a 5 UI d'ACTH en I.M. pratiquées durant les trois premiers jours après la naissance montre dans 9 cas sur 10 étudiés une augmentation moyenne de 20,0 µg/100ml de la cortisolémie et une augmentation beaucoup moindre de la cortisone.

Diverses hypothèses ont tenté d'expliquer ces résultats. On admet généralement que le placenta se comporte comme une barrière qui ne laisse entrer

dans la circulation foetale qu'une fraction seulement du cortisol maternel. Quant à la différence du taux de cortisone entre la circulation maternelle et foetale elle ne s'explique pas par un simple gradient de concentration entre la circulation foetale et maternelle. Il semble que le cortisol maternel non seulement est capable d'être transféré en partie à la circulation foetale mais aussi comme l'a montré MIGEON peut-être métabolisé en cortisone à la fois chez la mère et durant le passage transplacentaire. Ceci comme l'indique le rapport d'OSINKI serait dû à la présence de 11-bêta-deshydrogénase active au niveau du placenta à terme.

Les considérations ci-dessus n'expliquent pourtant pas la persistance d'une concentration appréciable de cortisone après la naissance, taux qui s'élève après stimulation à l'ACTH.

Quoique la possibilité de sécrétion par la surrénale du nouveau-né ne peut-être entièrement écartée il était impossible de démontrer l'incorporation du progestérone-4-CI4 dans ce stéroïde par des coupes de surrénale obtenues soit sur des foetus soit chez des enfants décédés dans les deux jours après la naissance.

Il semble donc que chez le nouveau-né il y ait une conversion rapide du cortisol en cortisone soit au niveau du foie soit au niveau même de la circulation et à ce propos SEELY a montré qu'après administration de 4-CI4 cortisol du nouveau-né la concentration plasmatique du 4-CI4 cortisone est devenue supérieure au 4-CI4 cortisol 30 minutes après l'injection. De plus il semble que la présence de cortisone dans le plasma du nouveau-né peut-être aussi due à une immaturité enzymatique des enzymes que contrôle la réduction de delta-4 stéroïdes non saturés en tétrahydro-dérivés correspondants. Ceci est suggéré par la découverte de BONGIOVANNI que chez le nouveau-né la demi vie du tétra-hydro-cortisol est normale alors que celle du cortisol est prolongée. Finalement cette étude démontre que la surrénale du nouveau-né répond normalement à la stimulation de l'ACTH (BERTRAND).

2°) Lors de la grossesse ⁽²¹⁾ de même que sous l'effet de contraceptifs oraux (progestérone + oestrogènes) on note une augmentation importante de la cortisolémie pouvant avoisiner les taux atteints dans la maladie de Cushing à savoir 23 à 30 µg/100ml de plasma sans qu'on note pour cela l'apparition des symptômes d'hypercorticisme.

Les épreuves testant la réserve hypophysaire en ACTH telle l'épreuve à la métopyrone chez des femmes avant, pendant et après traitement par les contraceptifs oraux ont montré l'intégralité de l'hypophyse de même que les épreuves de stimulation et de freination ont montré l'intégralité de la cortico-surrénale.

On peut donc penser que cette augmentation de la cortisolémie sans symptomatologie cushingoïde est due à l'augmentation de l'activité de la transcortine sous l'effet des oestrogènes de par l'augmentation du pouvoir de fixation du cortisol sur la transcortine, ce qui, d'une part, diminue la quantité du cortisol non lié en l'inactivant et d'autre part diminue la conjugaison du cortisol par le foie et son élimination rénale, et par là une diminution apparemment paradoxale des stéroïdes urinaires. D'où la diminution de l'élimination urinaire des 17 OH, des 17 KGS et 17 CS sous l'effet des contraceptifs oraux, qui s'explique par la déviation du métabolisme du cortisol dans ces cas particuliers.

a (4) et mm 54

3°) Sous l'effet des stress psychiques on note :

- également un retentissement important sur la cortico-surrénale.

DE MOOR dans ses résultats de dosages note une augmentation de 20°/° de la cortisolémie.

- d'autre part des études faites sur 80 étudiants en médecine avant et après les examens ont montré qu'au repos le taux moyen était de 19,4 µg/100 ml et immédiatement après l'examen ils étaient de 33,7 µg/100ml.

- De plus chez les sujets dépressifs chez lesquels on note une augmentation de la cortisolémie cette augmentation est difficilement freinable voire non freinable du tout.

(20)

4°) Les variations selon la topographie furent étudiées par F. MONCLOA et E. PRETELL qui notent l'absence de différences entre les taux des sujets habitants en haute altitude (supérieur 1600m) et les sujets habitant la plaine dans les conditions statiques : le taux de sécrétion de cortisol dans le premier groupe est de 16,7 µg/24 h et dans le 2è groupe de 18,8 µg/24 h.

Ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Par contre sous les épreuves dynamiques on note une moindre sensibilité à la stimulation par l'ACTH à I à 5 U chez les sujets vivants en haute altitude, ceci semble être dû à l'inactivation plus rapide de l'ACTH dans le sang du fait de la polyglobulie.

5°) Les variations raciales furent étudiées par ALBROOK (1956) et P.J. LEONARD (1965) (22). Chez des africains de la région de l'est de l'Afrique, constate que les surrénales des sujets mâles Est-Africains est plus petite que celle de la race blanche et ce fait étant associé à la diminution de l'élimination de stéroïdes urinaires, ce qui l'amène à conclure à l'existence d'une insuffisance surrénale relative chez ces sujets.

Or LEONARD et Coll. (1965) se basant sur l'étude de la cortisolémie, font des études comparatives chez des sujets européens, américains et africain et aboutissent à la négation des conclusions d'ALBROOK car ces résultats montrent que les taux plasmatiques du cortisol, la capacité de sécrétion de la surrénale ainsi que les taux de cortisol liés (85 à 90%) et libres concordent chez les divers groupes étudiés à quelques petites variations près.

C - LA REGULATION DE LA CORTISOLEMIE (1)(13)(14)

La régulation de la cortisolémie se fait par l'intermédiaire du couple hypothalamo-hypophysaire et de la sécrétion par l'hypophyse de l'ACTH.

Une augmentation du taux sanguin du cortisol entraîne une diminution de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse, celle-ci freinant à son tour l'activité de la surrénale.

La diminution de la cortisolémie entraîne une décharge d'ACTH par l'hypophyse qui à son tour stimule l'activité de la surrénale. C'est le mécanisme de "Feed-back" entre l'hypophyse et la surrénale.

Il semble que deux mécanismes de régulation doivent être envisagés selon les besoins de l'organisme :

-L' un adapte la sécrétion du cortisol et de l'ACTH au besoin de l'organisme par appréciation du taux sanguin du cortisol, il s'agit d'un mécanisme lent d'homéostasie qui ne fait pas appel aux structures nerveuses de l'hypothalamus.

- L'autre au contraire est un mécanisme rapide lié à l'émotion et agissant au niveau des centres de commande hypothalamique de l'ACTH. Il se produirait une élévation du seuil de la cortisolémie qui favoriserait la production d'ACTH et donc celle du cortisol jusqu'à un taux anormalement élevé qui durerait pendant toute la durée du stress.

L'étude comparative de la cortisolémie et de l'ACTH hémie permet une étude plus précise de cette régulation dans les conditions physiologiques, expérimentales et pathologiques. En effet la mesure de l'ACTH-hémie sur différents prélèvements effectués tout au long de la journée montre qu'elle varie également de façon cyclique dans le nycthémère et suit une courbe parallèle à celle de la cortisolémie avec un certain décalage entre minuit et 8 h du matin par rapport aux variations de la cortisolémie et en passant par un maximum à 8 h et un minimum à 18 h 30. Les résultats des différents prélèvements dans la journée tels qu'ils sont rapportés par une étude de M. BINOUX, F. GIRARD et P. MOZZICONACCI :(courbe 2)

5è heure	0,26 mU/100ml de plasma		
8 h	0,35	"	= valeur maximum
10 h 30	0,22	"	
14 h 30	0,21	"	
18 h 30	0,16	"	= valeur minimum
0 h	0,27	"	= amorce de la remontée

La comparaison des deux courbes du cortisol et de l'ACTH montre que l'élévation de l'ACTH-hémie est plus précoce, plus lente, plus prolongée que celle du cortisol et que la baisse est plus brutale. Le parallélisme entre les deux courbes fait donc défaut pendant la journée ce qui semblerait montrer que dans la limite habituelle des variations nycthemérales de la cortisolémie il n'y a pas à chaque instant une adaptation de la sécrétion d'ACTH aux fluctuations du taux du cortisol et que le mécanisme du "feed-back" cortisol-ACTH n'est pas mis en jeu pendant cette période ou restant sans effet jusqu'au milieu de la nuit.

Ces résultats en gros analogues dans toutes les déterminations effectuées par les différents auteurs semblent indiquer que le cycle du cortisol est dé-

pendant du cycle de l'ACTH et lui est secondaire et que l'abaissement progressif du cortisol au cours de la journée peut-être attribué à une diminution de la stimulation hypophysaire.

En effet après perfusion d'ACTH on note un maximum de réponse de la surrénale le matin alors qu'elle est moindre quand la perfusion débute à minuit (FORTEMANN et Al., PERKOFF et Al.) de même LIDDLE et Al. ont démontré cette corrélation entre le taux d'ACTH et les 17-OHCS plasmatiques; par contre il était impossible de connaître si des changements rapides de la concentration plasmatique des 17-OHCS étaient associés à une variation similaire de la concentration d'ACTH.

DEMURA et Al. ont montré l'existence simultanée de cette variation et ont montré que le cycle nyctheméral de l'ACTH est directement responsable des variations plasmatiques des 17-OHCS. Certains nombres de facteurs physiologiques expérimental et pathologique plaident en faveur de cette constatation

a) Chez le sujet normal et dans les conditions statiques, malgré le parallélisme des deux courbes le décalage qui existe entre 0 heures et 8 heures montre que le réglage du feed-back cortisol-ACTH se fait à un niveau variable, selon les heures de la journée, ce décalage tend à montrer que si le rétro-contrôle cortisol-ACTH s'exerce, c'est avec une constante de temps beaucoup plus longue que celle, très courte, qui intervient dans le contrôle neuro-hypophysaire de la sécrétion d'ACTH.

Il semble donc que les variations de l'ACTH hémie dans les conditions physiologiques n'est pas liée à celle du cortisol et évolue selon une mode autonome. Dans cette perspective c'est l'ACTH qui, tenant sous sa dépendance la sécrétion du cortisol serait responsable des fluctuations de la cortisolémie. En faveur de ce mécanisme plaident :

- la persistance du taux minimal de l'ACTH hémie vers 18 h 30 malgré la chute de la cortisolémie à ce moment à 37% de son taux maximal à 8 h du matin;
- l'ascension du taux d'ACTH à minuit au moment où le cortisol a atteint sa valeur minimum, amorce la remontée de la cortisolémie qui atteint

son plafond à 5 heures et la poursuite de l'élévation de l'ACTH-hémie jusqu'à 8 h alors que le plafond de la cortisolémie était déjà atteint à 5 h. Cette élévation va permettre de maintenir le cortisol à un taux élevé pendant quelques heures, sa diminution est accompagnée d'une baisse progressive de la cortisolémie.

b) Dans des conditions expérimentales tel le test au métopyrone, BINOUX et al. ont pratiqué 3 prélèvements au cours d'une épreuve à la métapyrone, le 1er le matin avant l'administration de la drogue, le 2è le soir, après ingestion de la moitié de la dose, le 3è le lendemain matin après ingestion de sa totalité.

Les résultats ont montré qu'à 18 h malgré un effondrement du cortisol plasmatique le taux d'ACTH ne subit aucune élévation alors que le lendemain matin il atteint neuf fois sa valeur initiale.

c) En pathologie, GRABER, LIDDLE et al. ont montré la persistance des variations nyctémérales de l'ACTH plasmatique chez des sujets ayant une cortisolémie continuellement basse. De même chez 6 addisonniens qui ont été traités temporairement avec des doses minimales de cortisol (8mg/jour au moins) et malgré ces conditions précaires au point de vue de l'équilibre hypophyso-surrénal, qu'objective le taux élevé d'ACTH mesuré le matin (1,2 à 4,5 mU/100ml) les auteurs observent une baisse importante de l'ACTH le soir (entre 0,1 et 0,4 mU/100ml).

De plus dans le cas de bloc congénital partiel de la 21-hydroxylation, on observe le matin un taux élevé d'ACTH avec légère baisse du cortisol, mais dans la soirée l'ACTH est considérablement effondré à un taux non détectable alors que la baisse de la cortisolémie était prononcée.

Il est donc vraisemblable que les variations journalières de la cortisolémie soient plutôt elles-mêmes la conséquence d'un cycle de sécrétion de l'ACTH dont le mécanisme resterait hypothétique.

La sécrétion d'ACTH par l'hypophyse semble être stimulée par un polypeptide dit corticotropine releasing factor (CRF) ayant son origine au niveau de l'hypothalamus et atteint l'hypophyse par le système porte hypophysaire.

Cependant une variation nycthémérale de cette substance n'a pas été mise en évidence mais il est raisonnable de penser que cela doit exister.

Durant l'activité normale, le mécanisme qui contrôle la production du cortisol entraîne des fluctuations reproductibles de la concentration plasmatique du cortisol au cours des 24 heures. Lorsque le sujet est stressé ce système semble fonctionner comme un feed-back négatif qui vise à garder un taux approprié de glucocorticoïdes à tout moment durant les 24 h. Il est important de noter que ce système contrôle le taux de glucocorticoïdes mais pas la totale capacité de production. Ceci explique par exemple pourquoi le taux plasmatique des 17 OHCS est normal ou presque chez des sujets ayant une thyrotoxicose alors que le métabolisme du cortisol est augmenté et la production du cortisol est supérieure à celle du sujet normal.

De même un contrôle des hautes sphères du système nerveux central joue dans le système adrénohypophysaire puisque des patients ayant une altération chronique de la conscience du fait d'une atteinte cérébrale et diverses souffrances cérébrales ont rarement un cycle normal de la cortisolémie.

Les voies efférentes de ce système semblent provenir du cortex cérébral ou de la substance réticulée - hypothalamus - CRF - hypophyse antérieure - cortex surrénal.

Les voies afférentes sont moins connues.

Quant à la signification des variations cycliques de l'ACTH-hémie et de la cortisolémie elle est ignorée. Les niveaux élevés du cortisol le matin ne sont jamais le résultat du réveil ou de l'activité journalière, le rôle de l'activité et de la lumière ne semble pas jouer.

Des expériences faites sur des sujets endormis montrent que le taux baisse jusqu'à 0h à 2h du matin puis augmentent progressivement jusqu'à 4h suivis d'une augmentation rapide qui atteint une flèche entre 6h et 8h du matin avant même que le sujet ne se réveille.

Certains auteurs telsque LAIDLAW et MIGEON ont rapporté que le cycle du cortisol était identique chez les aveugles et les travailleurs nocturnes à celui des autres individus, de même que HALBERG note la persistance du cycle chez des sujets gardant une activité physique et intellectuelle continue pendant deux jours.

En fait en ce qui concerne les travailleurs nocturnes les observations rapportées par ces auteurs ne sont pas concluantes puisqu'en procédant à des contrôles du cycle après une longue durée on note que chez ces sujets le cycle s'inverse au bout de 15 jours de travail nocturne sans qu'on sache toujours sa signification.

EN RESUME :

1°) Nombres de fonctions chez l'homme présentent une variation cyclique au cours du nycthémère.

2°) La sécrétion du cortisol subit cette variation nycthémerale et évolue en poussant par des valeurs maximales entre 6 et 8 h du matin puis une baisse, d'abord rapide puis progressive pour atteindre une valeur minimale vers la fin de la soirée.

3°) Cette variation et sous la dépendance d'un cycle nycthemeral de libération d'ACTH, celui-ci ne serait contrôlé pour le taux de cortisol circulant que pendant la 2^e partie de la nuit. La mise en jeu du "feed-back", cortisol-ACTH n'interviendrait peut-être que dans des conditions physiologiques ou pathologiques inhabituelles.

4°) La signification de ce cycle reste ignorée.

5°) Les voies efférentes du système hypophyso-surrénalien font intervenir l'hypothalamus, le CRF, l'ACTH et la production du cortisol par la cortico-surrénale (couche réticulée et fasciculée).

6°) Les voies afférentes du système sont moins connues.

7°) Le contrôle de la production du cortisol est tel qu'il est réglé de façon à ce que le taux plasmatique des 17 OHCS soit approprié à un moment donné de la journée ou selon les besoins de l'organisme tel que lors d'un stress par exemple.

8°) La connaissance des variations cycliques durant la journée de la sécrétion de la cortico-surrénale est indispensable à une interprétation correcte des résultats des dosages dans l'exploration de sa fonction.

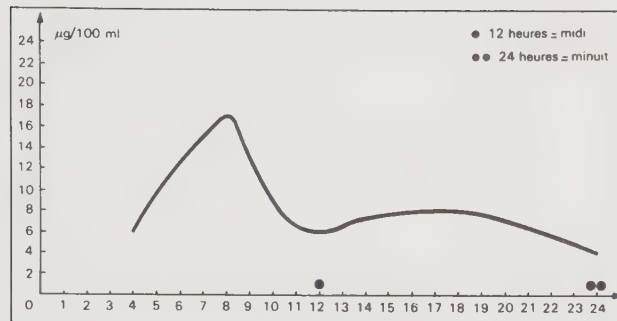


Fig. 1. — Variations nycthémerales du cortisol plasmatique.

D'après M. H. BRICAIRE et coll.

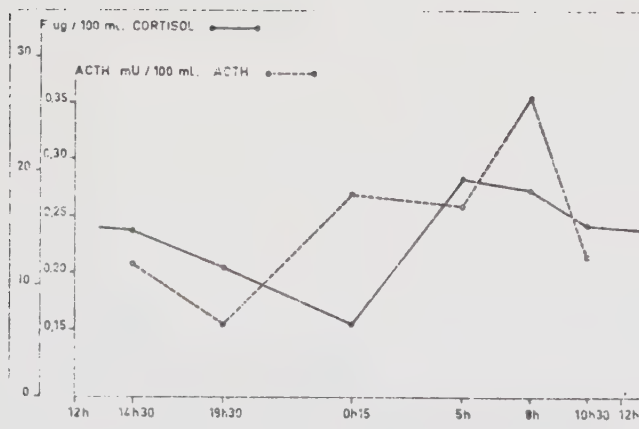


Fig. 2. — Cycle nycthémerale de l'ACTH et du cortisol plasmatiques.

— Cortisol F $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.
 ACTH mU/100 ml.

D'après BINOX et coll.

V - LES VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA CORTISOLEMIE

Dans ce chapitre nous passerons en revue les principales perturbations de la cortisolémie successivement au cours de l'insuffisance surrénale, les hypercorticismes (Cushing hyperplasique et tumoral), les états dits Cushingoïdes ou état frontière et à propos desquels nous insisterons sur leur diagnostic différentiel d'avec le Cushing vrai et sur certains aspects biologiques dont la baisse du pouvoir de liaison du cortisol. Enfin sur la variation en pathologie pédiatrique et dans les troubles de la biosynthèse par déficit enzymatique.

I - AU COURS DE L'INSUFFISANCE SURRENALE primitive (maladie d'Addison) ou secondaire (insuffisance antéhypophysaire) le taux du cortisol est en général est en général inférieur à 5 microg/100ml de plasma. La sécrétion du cortisol est très abaissée en général à des taux variant entre 0,125 mg/24h à 5 mg/24h alors que normalement il est de 15 à 25 mg/24h. La mesure de la sécrétion du cortisol permet de mieux connaître avec plus de précision la valeur fonctionnelle du cortex surrénal restant.

Comme nous le verrons plus loin, les épreuves de stimulation à l'ACTH trouvent ici leurs indications principales alors que le test de freination s'avère dangereux pouvant décompenser une insuffisance surrénale lors de la maladie d'Addison la réaction de la cortico-surrénale est nulle ou très faible alors qu'elle est plus intense dans l'insuffisance secondaire d'origine hypophysaire ou corticothérapique.

II - AU COURS DES HYPERCORTICISMES (26)

I°) Dans la maladie de Cushing: elle se définit biologiquement comme un syndrome d'hypersécrétion de cortisol par des surrénales hyperplasiques non

tumorales toujours soumise à l'influence de l'ACTH hypophysaire.

L'hypersécrétion d'ACTH détermine la sécrétion préférentielle des glucocorticoïdes.

Ici la sécrétion du cortisol peut atteindre 200 à 300 mg/24h au lieu de 15 à 25 mg normalement.

Le cortisol circulant est essentiellement sous forme libre non liée à la transcortisone et biologiquement active. Normalement la transcortine fixe 95°/° du cortisol le rendant inactif. Au cours du syndrome de Cushing la saturation de la transcortine est complète et une grande proportion du cortisol reste à l'état libre, diffusible, active. Le taux de cortisol total s'élève entre 25 à 100 microg./100ml de plasma, dont 9 à 20 µg/100ml de cortisol libre (normalement inférieur à 1 µg/°/°).

En général lors des hypercorticismes où l'augmentation de la cortisolémie sous l'effet d'un stress ou stimulation à l'ACTH 75°/° de l'hormone seulement se fixent sur la globine et 25°/° demeurant libre. Il s'ensuit que lorsque le taux du cortisol devient 10 fois plus élevé celui de l'hormone libre s'accroît de 50 fois.

En ce qui concerne le cycle nyctheméral du cortisol il est aboli dans l'hypercorticisme métabolique qu'il soit de nature hyperplasique ou tumorale.

Sous épreuves dynamiques le syndrome de Cushing hyperplasique a pour caractéristique générale d'être ACTH dépendant donc réagissant fortement à la stimulation par l'ACTH et freinable par la dexaméthasone.

2°) Dans l'hypercorticisme d'origine tumorale

a) Les néoformations malignes sont susceptibles de déterminer l'élévation simultanée ou non de divers groupes d'hormones. L'hypercortisolémie secondaire à un carcinome persiste et ne subit pas de modification sous épreuve de stimulation ou de freination, la tumeur est réputée autonome, ni excitable, ni freinable.

Si l'activité sécrétoire est très grande des étranglements enzymatiques peuvent se produire surtout au niveau de la II-bêta-hydroxylase et du composé S apparaîtra dans les urines; les I7 céto-sont élevés, normaux ou bas.

b) Lors d'hypercorticisme secondaire à un adénome ou hyperplasie adénomateuse :

Il y a également possibilité d'hypersécrétion de divers groupes hormonaux :

glucocorticoïdes, androgènes, aldostérone ou un seul de ces groupes.

Dans ces cas les glucocorticoïdes sont élevés dans le sang et les urines et les I7-oxostéroïdes peuvent eux-mêmes être élevés non pas tant par l'hypersécrétion d'androgènes que par l'augmentation du cortisol et sa fraction métabolisée en androgène.

La sécrétion de l'adénome est largement autonome mais 50°/° des malades répondent à l'ACTH par contre il y a absence de freination quelle que soit la dose. De même le test à la métopyrène qui est positif dans le syndrome de Cushing hyperplasique avec baisse du cortisol et augmentation du composé S, ici il est négatif.

III - LES ETATS FRONTIERES OU HYPERCORTISOLISME D'ENTRAINEMENT

Nous verrons tout d'abord les cas cliniques associant une obésité avec un ou plusieurs symptômes de la maladie de Cushing clinique ou biologique à savoir : modifications morphologiques, HTA, vergetures pourpres, diabète clinique ou biologique, élimination accrue de I7 OH et I7 céto-urinaires.

Il s'agit de savoir s'il s'agit d'un état-frontière entre l'obésité et le syndrome de Cushing ou faisant partie de l'obésité essentielle.

Les études faites par CASSANO et Coll.⁽²⁸⁾ basées sur la variation des taux de la cortisolémie et sur son métabolisme d'une part et l'étude comparative des cycles nycthemeraux faite par LINQUETTE et Coll.⁽²⁷⁾ d'autre part ont montré les résultats suivants :

L'étude de CASSANO et Al. porte sur 20 sujets normaux, 35 cas d'obésité essentielle sans troubles endocriniens ou métaboliques évidents et 6 cas de Cushing.

La mesure de la sécrétion du cortisol a montré :

- Chez les sujets normaux des valeurs moyennes de 17 ± 4 mg/j
- Chez les sujets atteints de Cushing : 61 ± 19 mg/j
- Dans l'obésité, on a distingué entre :
 - obésité hypertonique : $30, 58 \pm 7, 16$ mg/j
 - obésité hypotonique : 17 ± 7 mg/j.

Donc l'hypercortisolisme dans l'obésité tout en étant plus bas que dans le Cushing semble être le propre de l'obésité hypertonique.

Dans le Cushing et l'obésité hypertonique la sécrétion de cortisol est plus élevée même si on la rapporte à l'unité de surface corporelle.

Sous épreuves dynamiques :

a) Stimulation :

- Chez les sujets normaux la sécrétion passe de 16 à 47 mg/j
- Dans le Cushing une forte réaction dans l'hyperplasie, et une réponse nulle dans les tumeurs.
- Dans l'obésité : hypotonique : réaction normale
hypertonique : augmentation plus forte, passage de 30 à 95 mg/j.

b) Sous freination : C'est une épreuve de diagnostic différentiel importante car dans le Cushing on note une absence de freination à des doses de 2 mg/j pendant 2 jours mais freinable à 8 mg/j alors que l'obésité hypertonique est freinable à la dose normale de 2 mg/j.

Toutes ces explorations montrent que le relais hypophyso-cortico-surrénal dans l'obésité hypertonique n'est pas perturbé.

Quant à l'étude de la demie-vie du cortisol il s'avère que le turn-over du cortisol dans l'obésité n'est pas plus rapide que dans le Cushing (une moyenne de 69 minutes dans l'obésité et de 40 à 60 minutes dans le Cushing).

L'étude du pouvoir de liaison du cortisol à la transcortine (C.B.C.) montre qu'il est réduit de 20°/° dans le Cushing de par la saturation de la transcortine alors qu'il reste invariable dans l'obésité.

L'étude comparative du cycle nycthémeral effectuée par LINGUETTE et Col (27) montre : d'une part l'abolition du cycle dans le Cushing, et d'autre part on note dans les états frontières sur 16 cas étudiés :

- 9 cas où le cycle nycthemeral est conservé
- 3 cas paranormaux avec par contre des épreuves dynamiques normales
- 4 cas où on note une abolition du cycle dont 3 ayant des affections du SNC :
 - . un cas d'hémianopsie transitoire chez un cirrhotique
 - . un cas de jeune fille de 18 ans atteinte d'oligophrénie et d'hyperostose frontale interne : syndrome de Morgagni-Morel
 - . un cas d'obésité Cushingoïde chez un adénome hypophysaire récidivant (non corticotrope).
 - . puis un cas de jeune fille de 18 ans avec état cushingofide très accusé freinable par la dexaméthasone.

Après 8 jours de jeûne total la courbe nycthemerale est restée très plate, mais dans les cas d'atteinte du SNC la disparition du cycle a été également notée en dehors de l'obésité.

En conclusion on note une élévation de la cortisolémie chez les obèses hypertoniques mais elle est moins élevée que dans le Cushing. Cette élévation est freinable par la dexaméthasone à une posologie de 2 mg/j.

Ici l'obésité semble primitive et non pas secondaire à l'hypercortisolémie.

L'étude comparative du cycle nycthemeral bien que ne permettant pas de diagnostic différentiel sûr entre le Cushing et les états frontières ce qui nécessite en plus la confrontation de diverses données clinique et biologique. Cependant dans les cas où les sujets sont indemnes l'affection neurologique ou neuropsychiatrique "un débrouillage" satisfaisante peut être obtenue par la comparaison du cycle et le test de freination.

(29)
DE MOOR, STENO et HENDRIX ont effectué des études cliniques et bio-chimiques sur 61 cas de malades non traités ayant des caractéristiques cliniques particulières associées. à un pouvoir de liaison du cortisol (C.B.C, inexplicablement faible. Ces malades ont été trouvés par hasard au cours d'une étude systématique sur les valeurs du C.B.C. (Cortisol Binding Capacity) effectuée sur 400 malades hospitalisés et souffrant de troubles psychosomatiques, gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, pulmonaires, endocriniens et autres.

Le C.B.C. est déterminé par la technique de filtration sur gel sur des malades ne présentant ni une hyperprotéïnémie ni une dysprotéïnémie.

Le taux moyen normal était de 24 ± 3 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ de plasma. Chez les sujets ayant un faible CBC le taux moyen était inférieur à $20 \mu\text{g}/100\text{ml}$ de plasma. Chez ces derniers on a trouvé des signes et des symptômes caractéristiques qui sont les suivants :

- chez les femmes (26 étudiées âgées de 13 à 72 ans) le CBC moyen était de $17,9 \pm 2,3$ $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

On a noté :

- une obésité cushingoïde dans 65°/° des cas
- un diabète ou prédiabète 59°/° des cas
- troubles des règles 55°/° des cas
- H.T.A. : 46°/° des cas
- des 17-céto-urinaires à la limite supérieure de la normale.

Ces symptômes ont été les faits les plus frappants :

- Chez les hommes adultes (17 cas étudiés âgés de 28 à 69 ans) :

- le CBC moyen était de $18,1 \pm 1,6$ $\mu\text{g}/100\text{ml}$

- un diabète et pré-diabète : 62°/° des cas
- obésité : 29°/° des cas
- HTA : 29°/° des cas
- les I7 OH urinaires élevés alors que les I7 céto sont restés normaux.

Les deux groupes ont présenté à 8 heures des taux de corticoïdes plasmatiques non conjugués assez faibles.

- Chez I2 sur I6 garçons étudiés ayant une moyenne d'âge de I6 ans : I2 à 20 ans. Le taux moyen de CBC était de $I7 \pm 2 \mu\text{g}/I00\text{ml}$. Ceci était associé à un trouble de la croissance pendant l'adolescence, par exemple :

- une gynécomastie : 56°/°
- un syndrome "pseudo-froehlich" : 44°/°
- cryptorchidie : 20°/°

On a trouvé que chez ces malades le faible CBC était indépendant de la fonction cortico-surrénale, de l'excès de poids ou des différentes techniques utilisées : on ne sait pas si le faible taux de CBC est lui-même la cause des résultats cliniques et biochimiques observés chez ces malades ou l'inverse. Cependant on peut trouver une diminution du pouvoir de liaison du cortisol à la transcortine plasmatique (désormais appelée CBC) dans plusieurs autres circonstances : le plasma du cordon ombilical à une faible activité de transcortine. Mais le plasma du bébé atteint des taux adultes quelques semaines après la naissance. De faibles activités ont été aussi décrites chez des malades ayant une hypoprotéinémie ou une dysprotidémie (DE MORR et Al. I962) alors qu'une diminution temporaire se produit éventuellement pendant l'administration de prédnisolone ou de méthapyrone (DE MOOR).

Dans la recherche étiologique de cette anomalie biochimique on n'a pas observé de modifications des valeurs faibles de CBC après stimulation à l'ACTH et freination par la dexaméthasone ni après surrénalectomie bilatérale totale chez un malade.

L'administration d'oestrogènes (Ethinyl-oestradiol) à des doses de 50 à 100 µg/J per os tous les jours chez 3 malades n'a pas obtenu le résultat escompté : les valeurs des CBC n'ont augmenté qu'à un taux de 30 µg/100ml alors que chez les sujets normaux on note des chiffres allant à 60 µg/100ml.

De même pendant la grossesse de l'une des malades ayant la maladie de Cushing le CBC n'a augmenté que de 16 à 24 µg/100ml à la fin de la grossesse alors que normalement il augmente environ de 50 à 60 µg/100ml. De plus on ne note pas de modifications après cure d'amaigrissement chez les obèses.

En conclusion, alors qu'on connaît depuis longtemps l'association d'obésité, hirsutisme, des troubles menstruels, de diabète, HTA, de stries roses et autres symptômes observés dans ce groupe de malades présentant un faible taux de CBC, la recherche étiologique de cette baisse reste inexplicable. Selon les résultats cliniques les plus marquants on a proposé plusieurs noms pour les décrire tel : "le diabète des femmes à barbe" (ACHARD et THIERS - 1921), le syndrome "pseudo-Cushing" (SHROEDER et AL. 1949) le syndrome de l'"obésité maternelle" (SHELDON - 1949), le syndrome "d'HTA endocrinienne" (SHROEDER et DAVIES - 1954), l'obésité des stries roses (COGATE et PRUNY 1963). Chez les femmes auxquelles on a trouvé des ovaires polykystiques et chez lesquelles une rémission des symptômes cliniques s'est produite après résection ovarienne ces symptômes ont été considérés comme une entité clinique séparée : le syndrome de Stein-Leventhal -(1935). SIMPSON en utilisant l'expression "gynandrie adipeuse" se rapporté aux garçons présentant quelques unes des anomalies décrites ci-dessus. L'expression de syndrome pseudo-Froehlich est souvent utilisée dans ces cas.

Actuellement on ne peut donner aucune explication au sujet de la diminution du pouvoir de liaison du cortisol observée. Les variations qui se produisent chez une personne appartenant au groupe ayant un CBC faible n'étaient pas nettement plus significatives que chez les sujets normaux : étant de 10°/° par rapport à 15°/°. Les recherches faites afin de déceler un blocage partiel des lieux de liaison de la transcortine par des stéroïdes autres que le cortisol et la corticostérone ont été négatives.

Néanmoins il est possible que d'autres stéroïdes tels le 17-hydroxy-progestérone, la dehydro-épiandrostérone, la 21-deoxy-cortisol, le cortexolone, la testostérone, l'androstérone qui sont capables de déplacer le cortisol de la transcortine in vitro (DE MOOR 1963) aient été présents et n'étaient pas éliminés par le procédé de dialyse utilisé.

Les valeurs globales ne sont pas influencées par des modifications provoquées par la production et le métabolisme des stéroïdes. Telle qu'une stimulation avec l'ACTH ou freination à la dexaméthasone ou la surrénalectomie bilatérale. Elle semble donc ne pas dépendre des hormones cortico-surrénales de même l'obésité par elle-même ou les différences d'âges ne peuvent être tenues pour responsables.

Il reste la possibilité que le faible pouvoir de liaison du cortisol plasmatique peut-être lui-même la cause des résultats biochimiques et cliniques obtenus chez ces malades, le fait que les oestrogènes administrés à ces malades n'aient pas l'effet habituel et que l'augmentation de la CBC semble indiquer cette tendance.

On peut concevoir que cette réduction pourrait déterminer des modifications de la production et du métabolisme des stéroïdes. Indubitablement les mécanismes physiopathologiques aboutissant au tableau clinique décrit sont nombreux et les malades ayant ces symptômes n'ont pas tous un faible taux de CBC. Par conséquent le fait que ce groupe de malades représente une entité clinique séparée doit encore être expliqué.

Cependant l'observation faite par SELZER et MAYER (1963) est importante : ils ont trouvé une forte capacité de liaison de fer non saturé chez des adolescents obèses, de plus DE MOOR et AL. ont observé une forte capacité de liaison de la thyroïde, ce qui apporte d'autres preuves à la théorie soutenant que les anomalies observées dans la liaison des protéines peuvent être significatives dans le processus de la maladie décrite.

(25)
IV - Les troubles de la cortisolémie en pathologie pédiatrique furent l'objet d'études par DESGREZ et al. Les résultats ont montré :

- des taux de base s'échelonnant entre 15 et 18 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ chez 35 enfants étudiés âgés de 6 mois à 14 ans.

- Dans l'insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison) sur 8 cas étudiés :

- 3 cas avaient un taux à la limite supérieure de la normale
- 5 cas avec un taux inférieur à 5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ ce qui fournit un argument de diagnostic positif.

La moyenne de ces 8 cas était de 5,86 $\mu\text{g}/100\text{ml}$, différentes significativement des taux normaux.

- Dans 7 cas d'insuffisance hypophysaire chirurgicale (hypophysectomie) les taux sont abaissés mais de façon significative seulement dans 2 cas par rapport aux sujets normaux.

- 5 cas de syndrome de Cushing : les taux n'étaient que légèrement supérieurs à la normale.

- Anorexie mentale (13 à 18 ans) les moyennes sont plus élevées que la normale.

- La maladie des spasmes en flexion : le taux est très élevé, diverses valeurs sortent nettement de la normale.

Par contre les taux moyens se situent à la limite de la normale dans les hypothyroïdies, glycogénose hépatique, les nanismes et retards de croissance.

- Dans le nanisme hypophysaire : seuls 2 cas sur 27 avaient des taux nettement inférieurs à la normale.

- Dans l'hyperplasie congénitale ⁽¹⁾ (syndrome de DEBRE-FIBIGER) les taux sont extrêmement bas à la limite inférieure des possibilités de dosages.

Ceci nous amène à dire un mot des principaux troubles électifs de la biosynthèse par déficit enzymatique se produisant à la suite de l'insuffisance ou de l'absence congénitale de certains enzymes :

Trois de ceux-ci sont en cause :

- le plus souvent il s'agit de la 21-hydroxylase

- plus rarement est l'absence de II-bêta-hydroxylase
- et très rarement l'absence de 3-bêta-hydroxy-stéroïdes-deshydrogéné-nase.

Le bloc est le plus souvent incomplet et l'hypersécrétion d'ACTH se maintient jusqu'à ce que le taux du cortisol sanguin soit suffisant, des précurseurs du cortisol sont pourtant élaborés en excès en amont du bloc et éliminés en nature ou après transformation hépatique, après qu'ils aient éventuellement accompli une activité physiologique dans l'organisme.

Au cours de l'hyperplasie congénitale des surrénales le déficit est dû :

a) Le plus fréquemment au déficit de la I-hydroxylase : le précurseur immédiat, la I7-hydroxy-progestérone s'accumule et s'élimine après transformation hépatique en prégnantol (PGT) et I7 hydroxy-prégnolone. En pratique : les I7 oxostéroïdes urinaires sont élevés, les I7 OHCS bas ou à la limite inférieure de la normale.

Le PGT est très élevé jusqu'à 40 mg au lieu de 1 mg maximum, normalement. La stimulation par l'ACTH accentue les désordres, par contre la freination ramène à la normale le taux des I7-oxostéroïdes et fait pratiquement disparaître le PGT.

b) Le déficit en II-bêta-hydroxylase : est moins fréquent. Ici on note une augmentation du composé S ou II-deoxy-cortisol, les PGT et pregnandiols sont en faible quantité.

On note une HTA qui semble due à la forte sécrétion de DOC normalement absente dans l'urine, elle peut s'y retrouver ici en grande quantité (400 γ).

En pratique dans les urines les I7-céto sont élevés, les I7 OH sont normaux. La stimulation entraîne l'élévation du composé S, la freination normalise le taux des I7-oxo-stéroïdes. Ce défaut enzymatique n'apparaît donc pas car le composé S est dosé en même temps que le cortisol par la réaction de Porter et Silber. C'est donc sa recherche systématique devant une fausse puberté précoce avec HTA qui révèle le trouble et en reconnaît de préférence aux méthodes de dosage fluorimétrique.

c) Le déficit en 3-bêta-hydroxy-stéroïdes deshydrogénases est très rare. Chez le nourrisson il détermine le syndrome de Debre-Fibiger ou syndrome de perte de sel.

La synthèse du cortisol est troublée comme l'indique la chute importante de tétrahydrocortisone et PGT.

Pour JACOB c'est l'élévation de la 17-hydroxy-progestérone qui est responsable de la perte de sel. Elle agirait en inhibant au niveau du tubule rénal l'effet des hormones retenant le sodium, consécutivement à une élévation de l'aldostérone.

Il est évident que tous les renseignements ainsi obtenus sur le taux de la cortisolémie et ses variations nycthémerales et pathologiques sont du plus haut intérêt, toutefois leur signification n'a rien d'absolu et ce n'est que replacés dans le contexte clinique, biologique et anatomo-pathologique et surtout avec les divers tests dynamiques qu'elles prendront toutes leurs valeurs et c'est à ces épreuves dynamiques, leurs techniques, leur interprétation et leur intérêt que nous consacrerons le principal de ce travail.

VI - EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA CORTISOLEMIE

La présente étude sur l'exploration de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien(32) sera limitée aux seules épreuves de stimulation et de freination qui ont recours à l'emploi d'un agent hormonal ou hormonoïde exogène ce sont d'ailleurs les épreuves les plus utilisées et les plus précises. Des épreuves dynamiques jugées sur les stéroïdes plasmatiques ont été récemment mises au point dans le but de remédier à certains inconvénients des méthodes classiques basées sur les dosages urinaires. Il s'agit des variations de la cortisolémie après le test de stimulation au synacthène et du test de freination à la dexaméthasone à dose unique. Le test de sollicitation ayant un intérêt plus particulier dans l'insuffisance surrénale alors que le test de freination trouve son indication essentielle dans le syndrome d'hypercorticisme, s'avérant dangereux dans les cas d'hypocorticisme.

Vues les variations nycthémérales de la cortisolémie ces tests pratiques et rapides évitent la répétition des prélèvements et des dosages aux différentes heures de la journée. Maints facteurs s'intriquent pour modifier les résultats si bien que les valeurs de la cortisolémie ne devront être interprétées que dans le contexte clinique et biologique.

LES TESTS DE STIMULATION A LA CORTICOTROPHINE

On dispose actuellement de diverses préparations commerciales d'ACTH naturelles (d'origine humaine, porcine, bovine, ovine) et dont l'activité est évaluée en unité internationale (UI).

Il existe également des préparations "retard" sous la forme d'ACTH gel, d'ACTH-phosphate de zinc et d'ACTH protamine-zinc qui sont mieux adaptés à l'administration intramusculaire.

L'ACTH a été également préparée par synthèse (bêta-I-24 corticotrophine) ou synacthène ce qui importe, avant toute en pratique, c'est d'utiliser une préparation dont l'activité est constante.

L'administration d'ACTH par voie intraveineuse ou intra-musculaire détermine une augmentation de la sécrétion du cortisol, de la corticostérone, de la dehydro-épimodro-stérone, de l'andro-stenandione, de la II-bêta-hydroxy-progestérone, des oestrogènes, ainsi que celle de l'excrétion des métabolites de ces différents hormones stéroïdes. (35).

Les épreuves de stimulation dérivent du test de Thorn qui initialement se jugeait sur l'action périphérique des glucocorticoïdes : le taux des éosinophiles circulant et l'élimination de l'acide urique après injection de l'ACTH ce qui n'est plus considéré de nos jours comme un reflet fidèle, les dosages urinaires des stéroïdes ayant pris le relais. Il consiste alors en l'évaluation de la fonction cortico-surrénalienne basée sur l'appréciation des métabolites urinaires des stéroïdes dans les urines de 24 heures dosées par la méthode de PORTER et SILBER, avant et après injection de corticotrophine hypophysaire par voie parentérale. On injecte 75 UI d'ACTH ordinaire dans 500ml de sérum glucosé en perfusion veineuse de 8 heures ou 120 UI en IM (1 à 2 injections à 12 h d'intervalle, selon les auteurs). Les urines sont recueillies 24 h avant l'injection d'ACTH et le prélèvement des 24h d'urines suivant le début de la perfusion d'ACTH. Si la surrénale répond normalement à la stimulation les 17 OH augmentent de 300°/° et les 17 céto de 50°/°.

En cas d'hypercorticisme, deux réponses sont possibles :

- dans l'hyperplasie surrénalienne bilatérale, d'origine centrale, les 17 OH vont tripler ou quadrupler par rapport à leur taux de base.

- dans les tumeurs surrénaliennes, aucune réponse n'est obtenue.

En cas d'insuffisance surrénale; deux réponses sont possibles également :

- insuffisance primaire (ADDISON): l'élévation des deux groupes de stéroïdes est nulle.

- insuffisance secondaire à un hypopituitarisme, l'augmentation est normale ou modeste.

Malgré ses indéniables vertus, la réalisation pratique du test de Thorn soulève certains problèmes :

1°) Tout d'abord l'épreuve est assez longue et requiert assez fréquemment une hospitalisation.

2°) Pour que soit valable toute exploration stéroïdienne dans les urines il y a lieu d'interrompre ou de priver de toute corticothérapie le malade. Ce sevrage ou ce renoncement n'est pas sans rendre alors périlleuse l'exploration chez les insuffisants surrénaux.

3°) Le recueil des différentes séries d'urine, est souvent prétexte à des manquements préjudiciables à une correcte évaluation des stéroïdes, notamment chez le nourrisson et l'enfant et les sujets alités ou atteints de maladies chroniques, surtout dans les cas d'insuffisants rénaux chez lesquels le dosage urinaire étant souvent ininterprétable.

4°) Dans les hypercorticismes il arrive fréquemment qu'une disproportion soit constatée entre l'excrétion urinaire des 17 OHCS et l'intensité du syndrome métabolique et où il serait utile de pouvoir doser la sécrétion vraie du cortisol comme nous l'avons vu dans la technique par dilution isotopique.

Il est certain que l'importance des métabolites du cortisol qui apparaissent dans l'urine et sont mesurés par la sécrétion de Porter et Silber n'est pas rigoureusement proportionnelle à la sécrétion du cortisol. Plus cette production est élevée, plus le pourcentage de ces métabolites urinaires diminue; cela provient de la mise en jeu de processus enzymatiques différents en cas de production excessive de cortisol et de l'augmentation de la capacité de liaison de la transcortine. De même chez certains sujets traités par l'OP'DDD où l'on observe dans certains cas une baisse franche des 17 OHCS urinaires alors que la cortisolémie restant très élevée.

5°) Enfin lorsqu'on use d'ACTH naturelle, substance protéique hétérospécifique, la survenue de choc protéique, parfois d'autant plus dramatiques qu'ils sont imprévisibles, constitue un risque peu fréquent certes, mais non négligeable.

Pour palier à toutes ces difficultés, LANDON et Coll. puis BRICAIRE et Coll. ainsi que d'autres auteurs ont proposé d'avoir recours à une épreuve plus précise et plus courte, ce qui est possible par l'appréciation à intervalles rapprochés de la cortisolémie d'une part et d'user d'autre part d'un cortisostimulant de synthèse de potentialité éprouvé, mais ne semblant pas comporter de danger d'intolérance. Ces qualités ont paru appartenir à un polypeptide de synthèse déjà bien étudiée en particulier par JENNY et MACH, LANDON, MONTERRINO, MONCLOA et Coll. Il s'agit de la Bêta-I-24 corticotropine (synacthène). Ce sont des méthodes plus courtes et plus simples dans leur emploi.

En déterminant la concentration du cortisol circulant au moment de la prise de sang, on obtient des informations sur le déroulement chronologique de la sécrétion corticosurrénalienne et l'on peut ainsi se rendre compte de la rapidité et de l'intensité avec laquelle la glande réagit à la corticostimuline.

Les conditions sont ainsi remplies permettant d'évaluer au moyen d'un test praticable ambulatoirement la fonction cortico-surrénalienne. Divers investigateurs s'attaquèrent au problème, et procédèrent à des études comparées, visant par là à trouver une méthode aussi sûre que simple offrant

la possibilité de se renseigner rapidement sur l'activité du cortex surrénal. Les recherches entreprises indépendamment l'une de l'autre aboutirent toutes au même résultat, à savoir que 30 minutes après l'injection intraveineuse ou intramusculaire d'une dose unique de synacthène, le taux des corticoides plasmatiques s'élève notablement. On parvient ainsi à abréger considérablement et à simplifier le test à l'ACTH, tout en faisant une juste idée de la fonction cortico-surrénalienne.

Les informations ainsi recueillies allaient se révéler précieuses, non seulement pour établir le diagnostic mais aussi instituer le traitement des troubles endocriniens.

LE TEST AU SYNACTHÈNE

I°) Structure, propriété et étude comparative avec l'ACTH de la Bêta-I-24-corticotrophine.

L'ACTH naturelle est un polypeptide de 39 acides aminés à chaîne ouverte; les 24 premiers aminoacides de la chaîne, commençant par l'extrémité N terminale, sont identiques chez toutes les espèces examinées jusqu'ici (humaine, porcine, bovine, ovine) et déploient une pleine action corticotrope. Les différences caractérisant les espèces sont dues uniquement à la séquence 25 à 33 de la chaîne, alors que la spécificité immunologique se trouve dans la partie de la molécule, du côté de l'extrémité carboxyl de la chaîne.

KAPPELER et SCHWYZER ont synthétisé en 1963 un polypeptide comprenant les 24 premiers acides aminés de l'ACTH naturelle, le bêta-I-24 corticotrophine ou tétracosapeptide ou encore tétracosactide (Ciba 30-920 Ba) commercialisé sous le nom de Synacthène ordinaire et retard. Il se présente sous forme de poudre qui se dissout facilement dans une solution isotonique de chlorure de Na (2ml).

Ses avantages, par rapport à l'ACTH naturelle sont les suivants :

I°) il est dosé en poids à la différence de l'ACTH extractive, il

ne nécessite pas d'être standardisé biologiquement. 1 mg de synacthène = 100 UI d'ACTH naturelle.

2°) Comme il est un produit stable ayant une action constante, les résultats auxquels il conduit sont faciles à reproduire et directement comparables entre eux.

3°) Sur le plan immunologique, par rapport aux autres corps naturels ce composé de synthèse n'entraîne que très rarement des phénomènes de sensibilisation (allergie, anaphylaxie) chez l'homme.

Il est beaucoup moins antigénique que la bêta-1-39 corticostimuline naturelle ou synthétique. Les produits naturels provoquent une sensibilisation surtout à cause de leur fraction protéique.

De plus, on a observé à maintes reprises que des malades présentant une hypersensibilité à l'égard des produits à base d'ACTH naturelle, supportaient généralement bien les injections de synacthène. Ce dernier présentant moins de risque allergique à cause de l'absence de contamination par des protéines étrangères et du fait que sa séquence d'acides aminés est commune aux corticotrophines de différentes espèces.

4°) Sur le plan biologique, il entraîne la même réponse biologique que l'ACTH naturelle quant à la sécrétion du cortisol, l'administration parentérale entraîne une élévation du cortisol plasmatique et l'excrétion urinaire de 17-OH et 17 céto ainsi qu'une chute des éosinophiles et du rapport Na/K urinaire.

Une étude comparative avec l'ACTH et sur sa standardisation, fut menée par LANDON et Coll.⁽³⁷⁾ qui montrent qu'une élévation similaire et maximale de cortisol plasmatique est obtenue aussi bien par la perfusion de 100 micro gr/heure de polypeptide synthétique que par 10 UI/heure d'hormone naturelle hautement purifiée et ceci à la fois chez les sujets témoins et des patients ayant une atrophie cortico-surrénalienne, induite par corticothérapie.

Cependant la dose de 100 micro gr/h s'est révélée fort excessive pour obtenir une réponse maximale. C'est pourquoi d'autres séries d'expé-

riences ont montré que la bêtaI-24 corticotrophine entraîne une réponse maximale lorsqu'elle est perfusée à raison de 3 micro gr/heure ou plus alors que la perfusion de 2 micro gr/h ou moins n'entraîne pas une élévation notable de la concentration du cortisol plasmatique.

Entre ces deux taux de perfusion la réponse est reproductible de façon variable selon les doses. Un résultat comparable est obtenu chez un sujet par perfusion de 2,3 micro gr/h de bêta-I-24 corticotrophine et 0,20 UI/H d'hormone naturelle. Ainsi le taux de concentration le plus bas de bêta-corticotrophine nécessaire pour obtenir une réponse maximum est de 3 micro gr/h. Alors que la concentration de 2 micro gr/h ou moins, ne provoque pas de réponse significative lorsqu'il est injecté par voie IM. Le synacthène est aussi rapidement résorbé; le taux du cortisol plasmatique s'élève déjà au bout de quelques minutes, et atteint son maximum en l'espace d'une heure environ et même plus tôt chez certains témoins. Le taux est de nouveau normal 3 à 4 heures plus tard. La perfusion IV provoque au bout de 30 minutes une hausse en flèche du taux des 17 OHCS dans le plasma. Au cours des heures suivantes, le produit étant toujours administré en goutte à goutte, le taux continue à s'élever mais plus lentement.

Après injection IM d'une dose unique de 0,25 mg de synacthène, le taux du cortisol plasmatique s'élève d'abord très vite, comme ça se passe lors de perfusions IV de 0,1 micro gr/h. La concentration atteint un maximum au bout de 30 à 60 minutes.

Par la suite, le taux plasmatique retombe en l'espace de quelques heures à la normale.

Contrairement à ce qu'il advient lors de perfusions intraveineuses, la réaction est moins accusée lorsqu'on pratique le test rapide. Les taux obtenus ne sont pas aussi élevés que lors de perfusion continue de synacthène.

Ainsi la durée de la stimulation cortico-surrénale après l'administration IV ou IM du polypeptide synthétique est beaucoup plus courte que celle observée après l'injection unique d'une dose comparable de corticotrophine porcine. Ceci montre que la plus longue chaîne d'acide-amino de l'hormone naturelle retarde son inactivation intra-vasculaire.

La réponse du cortisol plasmatique à une injection unique IM de bêta-1-24 corticotrophine était comparée à celle d'une injection d'ACTH naturelle. La valeur obtenue durant les 45 premières minutes après injection de 250 micro gr et 500 micro gr de bêta I-24 corticotrophine était similaire à celle d'une injection unique de 25 UI d'hormones naturelles.

Puisque ces valeurs étaient analogues à celles obtenues par la perfusion IV avec réponse maximale, les deux composés doivent être rapidement absorbés de leur site d'injection, dans la circulation. Cependant l'injection IM provoque un effet moins prolongé sur l'élévation du cortisol plasmatique indiquant que leur inactivation intra ou extra-vasculaire est plus rapide, alors que l'effet prolongé de l'hormone naturelle en injection IV simple est dû à sa plus longue chaîne qui retarde son inactivation.

Alors que cette courte durée d'action d'une seule injection du bêta-I-24 corticotrophine a tous les avantages dans les tests d'exploration rapide de la cortico-surrénale, elle limite son usage pour une thérapeutique prolongée. Néanmoins, les avantages de la corticotrophine synthétique pure dans le traitement à long cours sont malgré tout considérables puisque le développement de résistance par lequel l'hormone naturelle injectée en IM est inactivée à un niveau extra-vasculaire et ayant un grand désavantage dans le traitement prolongé.

Actuellement des études sont faites en vue d'étudier les différents véhicules sur la durée d'action de ces substances.

LE TEST DE STIMULATION AU SYNACTHENE

Le test au synacthène a été utilisé de 2 façons :

- le test rapide par voie intramusculaire
- le test intraveineux.

I°) Test rapide par voie intramusculaire :

(36)

H. BRICAIRE et Coll. ont décrit à la suite des travaux de LANDON un test rapide au synacthène ordinaire qui consiste à mesurer l'augmentation

que subit le taux du cortisol plasmatique 30 minutes après l'injection intramusculaire d'une ampoule de Synacthène soit 0,25 mg.

PROTOCOLE DU TEST :

1.- Compte-tenu de la sécrétion nycthénerale du cortisol et de ses fluctuations le test sera pratiqué entre 6 et 8 heures du matin en général à 8 heures. Il faut insister sur cette notion d'horaire, 8 h du matin constitue le point culminant de la courbe nycthénerale de la cortisolémie; moment où la concentration plasmatique des hormones cortico-surrénales est à son maximum ce qui permet d'affirmer que l'augmentation du taux de cortisol est bien due à la corticotrophine et non aux variations nycthénerales.

2.- On veillera à ce que le malade soit bien reposé, après un sommeil de durée normale on lui évitera tout effort physique, toute tension psychique

3.- Le sujet à jeun depuis la veille au soir.

4.- Cessation de toute corticothérapie 12 h avant l'épreuve.

5.- Prélèvement à 8 heures du matin de 10 millilitres de sang veineux recueilli sur héparine sèche puis centrifugée le plus rapidement possible. Si le dosage ne peut être immédiat on congèle le plasma et on le conserve à - 10°C jusqu'au moment du dosage.

6.- Immédiatement après la prise de sang on injecte par voie intramusculaire 0,25 mg de synacthène soit une ampoule dont le contenu aura été au préalable dissous dans le solvant isotonique à base de chlorure de sodium joint à l'ampoule.

ON NOTE LA MINUTE OU L'INJECTION EST FAITE.

7.- 30 minutes exactement après l'injection un nouveau prélèvement de sang identique au 1er est pratiqué.

Le cortisol plasmatique est dosé sur les échantillons par la méthode fluorimétrique de DE MOOR et Coll. Les résultats pouvant être obtenus dans la journée.

(La possibilité de perturbation du dosage fluorimétrique de cortisol par des médications non cortisoniques et notamment les spiro lactones font qu'en règle on ne pratique pas ce test chez les malades sous spiro lactone mais quelques jours après leur arrêt).

LES RESULTATS

1°) Chez le sujet normal comme chez l'enfant de plus de 2 ans (au-dessous de cet âge l'élévation de la cortisolémie sera plus importante). Les taux de base du cortisol plasmatiques sont, rappelons-le, de l'ordre de 15 à 25 µg/100ml de plasma, vont s'élever sous l'effet de la stimulation de 50 à 100%. Hommes et femmes réagissent de la même façon. (fig.3)

2°) Chez les malades présentant un hypocorticisme

Les taux de base étant en général inférieurs à 7 µg/100ml de plasma.

a) Dans l'insuffisance surrénale traitée, l'effet de la corticotrophine est nul. (fig.4)

Il en est de même dans le syndrome de Cushing ayant subi une surrénalectomie bilatérale totale. (fig.5)

b) Insuffisance surrénale primaire (ADDISON) due à une affection du cortex lui-même. On note une absence d'élévation de la cortisolémie ou une élévation très discrète et transitoire.

c) Insuffisance surrénale secondaire :

- D'origine pathologique (Syndrome de SHEEHAN) hypophysectomie, tumeur au niveau de l'hypophyse ou de l'hypothalamus (panhypopituitarisme) les taux de base sont abaissés par rapport aux valeurs normales. Ils s'élèvent pourtant proportionnellement de la même façon que chez les sujets témoins, malgré la légère élévation seulement en valeur absolue. (fig.6)

- Dans l'insuffisance surrénale médicamenteuse secondaire à une corticothérapie prolongée, l'élévation du cortisol est modérée. L'étude comparative chez 3 sujets ayant reçu une corticothérapie pendant 6 jours montre que la freination hypophysaire est réelle et que la réactivité

surrénale n'est pas perturbée, l'élévation relative des corticoïdes plasmatiques n'étant pas modifié; il convient donc chez des sujets soumis à une corticothérapie substitutive de ne pas s'attacher aux chiffres statiques mais à la dénivellation obtenue par la stimulation surrénale.

Ainsi le test permet d'établir non seulement un diagnostic différentiel entre les différentes affections de la corticosurrénale mais aussi de renseigner sur l'état fonctionnel du cortex au cours d'une corticothérapie au long cours et si la sécrétion du cortisol demeure suffisante pour faire face à un stress chirurgical par exemple dans ce cas un test indiquant un faible taux et une faible réactivité surrénalienne, il y a nécessité de traitement préalable par l'ACTH ou une corticothérapie simultanée.

3°) Dans l'hypercorticisme :

Les taux de base de la cortisolémie étant supérieure aux valeurs normales la réponse sous stimulation est pratiquement la même que celle des témoins(fig.7) mais le test accéléré au Synacthène ne permet pas de tenir compte d'un effet caractéristique de la maladie de CUSHING ; la disparition du rythme nycthéral de la cortisolémie. Dans ce cas particulier, les dosages urinaires des corticoïdes conservent donc toute leur valeur, puisqu'ils permettent d'apprécier la quantité éliminée sur une période de 24h ou même d'en préciser le rythme sur les différentes fractions du nycthémère.

On peut donc dire que c'est dans le cas de syndrome de Cushing que le test est le moins intéressant. Il permet toutefois de différencier une tumeur d'une hyperplasie simple du cortex d'origine haute puisque dans le premier cas le taux initial du cortisol plasmatique déjà élevé ne se modifie pas lors du test par contre en cas d'hyperplasie la réponse de la cortisolémie est nette.

4°) Chez des sujets victimes de chocs : lors d'une perfusion d'ACTH naturelle, rapporté par BRICAIRE et Coll., LANDON et Coll., JENNY et Coll. et d'autres auteurs, le test à la bêta-I-24-corticotrophine a été parfaitement supporté.

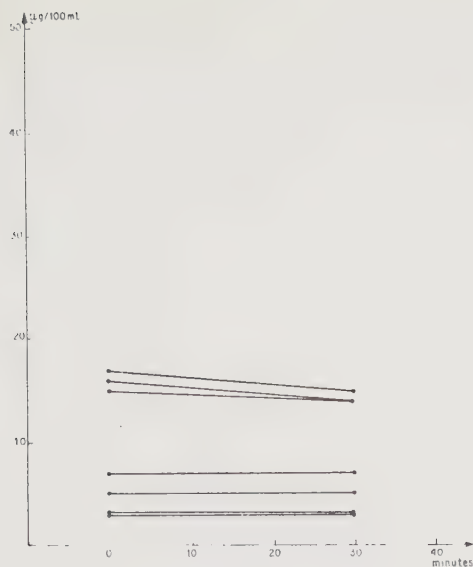


Fig. 4.

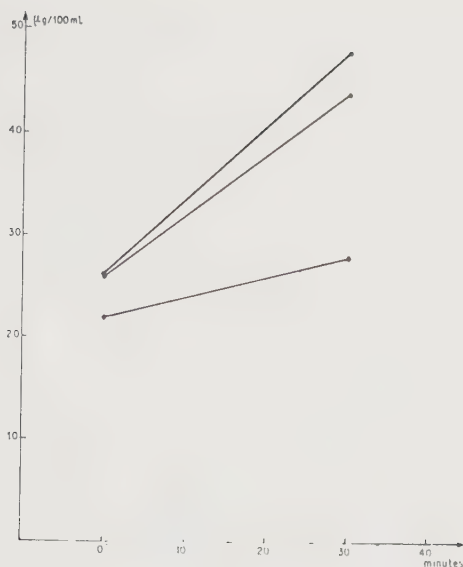


Fig. 7.

Fig. 4. — Effet de β 1-24 corticotropine dans la maladie d'Addison traitée.
Effet du β 1-24 corticotropine sur la fonction surrénale de syndromes de Cushing non traités.

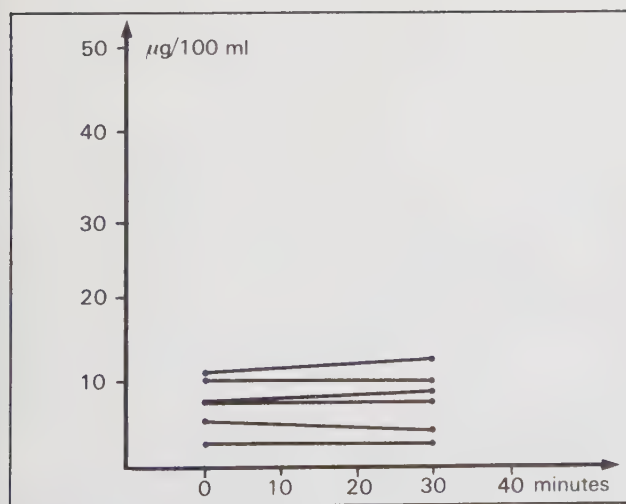


Fig. 5 — Effet du Synacthène dans les maladies de Cushing après surrénalectomie bilatérale totale.

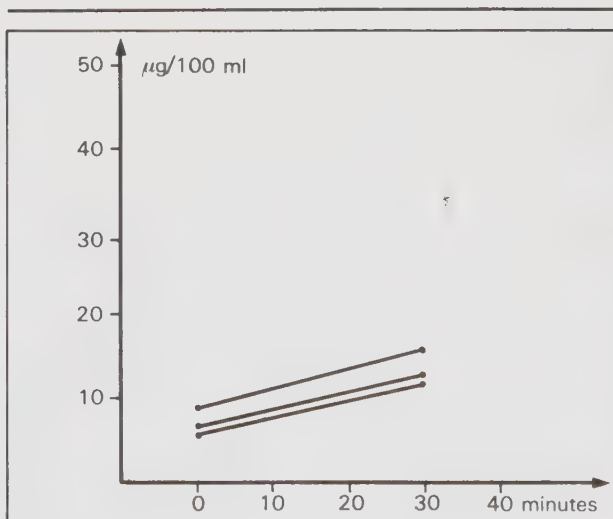


Fig. 6. — Effet du Synacthène sur la fonction surrénale de sujets atteints de panhypopituitarisme.

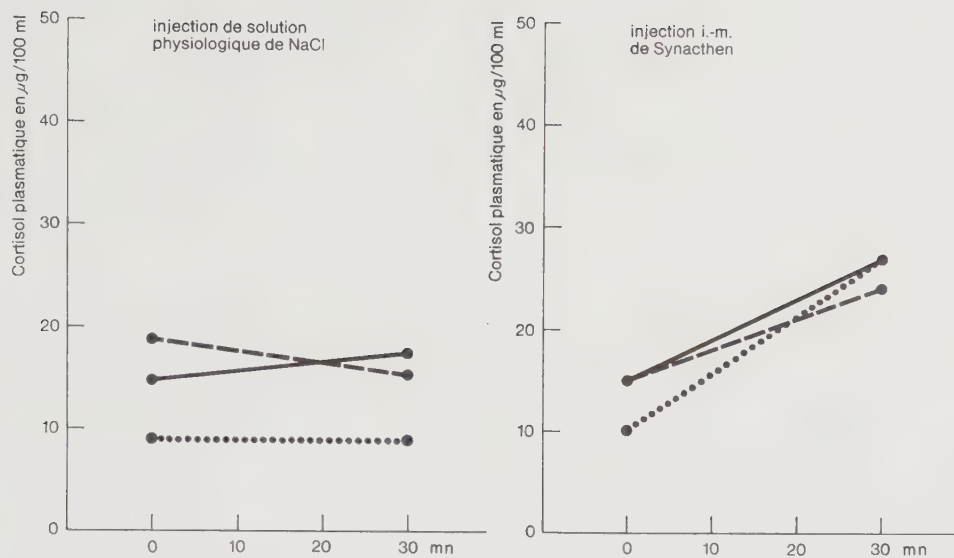


Fig. 8. — Taux du cortisol plasmatique avant et 30 minutes après une injection intramusculaire de solution physiologique de NaCl et une Synacthen chez 3 témoins en bonne santé. D'après Bricaire et coll. ⁵

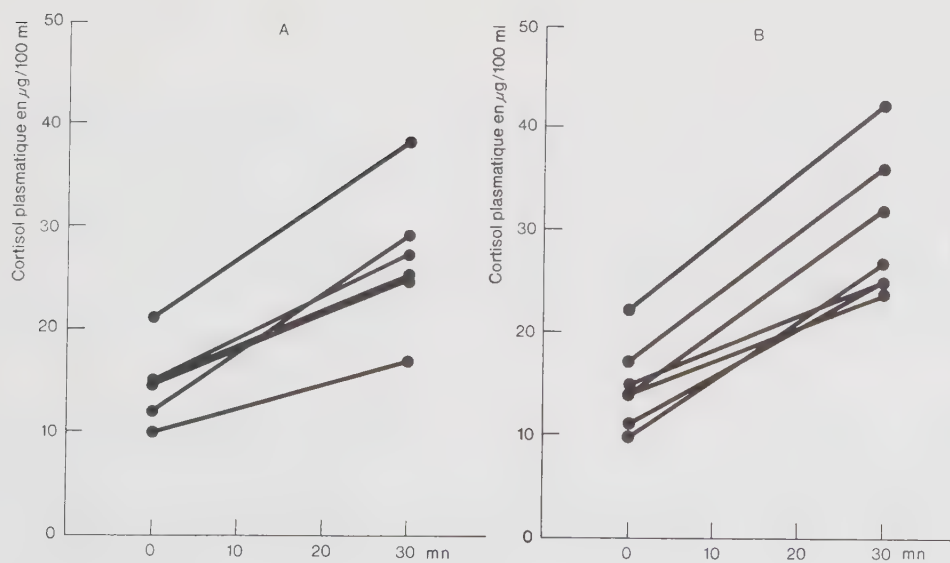


Fig. 3. — Taux plasmatique du cortisol chez des hommes (A) et des femmes (B) en bonne santé avant et 30 minutes après une injection intramusculaire de 0,25 mg de Synacthen. D'après Bricaire et coll. ⁵

5°) Le rôle du Stress : qu'entraîneraient les injections I.V. et I.M. en eux-mêmes quant à une stimulation surrénale, fut testé chez 3 sujets par des injections placebo : 2 mêmes ponctions veineuses ainsi qu'une injection intramusculaire de sérum physiologique furent effectuées. La lecture des courbes montre bien que ni le placebo, ni la ponction veineuse n'ont déterminé d'élévation du cortisol et que celle-ci est bien imputable à la seule hormone synthétique. (fig.8)

LE TEST DU SYNACTHÈNE EN PÉDIATRIE fut étudié par JOB et Coll.(39)

Comme chez l'adulte, il présente d'importants avantages dans la mesure où il évite l'hospitalisation de l'enfant et les difficultés de recueil des urines chez lui ainsi que les risques d'allergie inhérents à l'ACTH naturelle. L'étude fut faite sur 50 enfants normaux ou convalescents d'affections bénignes et 19 cas pathologiques.

LE PROTOCOL du test est identique à celui de l'adulte : on prélève 6 à 10ml de sang sur héparine à 8 heures du matin, puis 30 mn après injection I.M. de synacthène. La posologie est de 0,25 mg chez l'enfant âgé de 2 ans et plus, de 0,125 mg au-dessous de cet âge. Le dosage est effectué par la méthode fluorimétrique de DE MOOR, les résultats sont les suivants :

A - CHEZ LES ENFANTS NORMAUX ou convalescents d'affections bénignes diverses, sans aucune anomalie endocrinienne, l'élévation du cortisol fut franche et normale dans l'ensemble des cas, et d'autant plus marquée qu'il s'agissait d'enfants plus jeunes. Cette élévation était de 100°/° jusqu'à 2 ans et de 70°/° au-dessous de cet âge, cependant dans 3 cas l'élévation fut nulle sans que cela soit explicable.

B - DANS LES CAS PATHOLOGIQUES :

a) Nanisme essentiel : les taux de base sont normaux, l'élévation de la cortisolémie après épreuve est de 10 à 40 microgr/100ml ce qui équivaut à une réponse normale.

b) Nanisme hypophysaire : on assiste à un taux initial bas de cortisol avec élévation de 3 à 9 microgr/100ml après l'épreuve ce qui est relativement faible.

c) Chez les enfants recevant une corticothérapie : la réponse est variable selon l'existence ou l'absence de retentissement surrénal, le taux de base du cortisol était normal dans 6 cas sur 7. Chez le septième, l'élévation était nulle bien qu'il ne fut sous corticothérapie que depuis 3 jours. Chez les 6 autres l'élévation était de 11 à 20 µg/100ml.

En somme, sur 47 des 50 enfants normaux étudiés, les taux plasmatiques de cortisol variaient autour de :

22 ± 14 µg/100ml	avant 2 ans
19 ± 8 µg/100ml	de 2 à 8 ans
17 ± 10 µg/100ml	de 9 à 16 ans.

L'élévation était d'autant plus grande que l'enfant est plus jeune. En pathologie, il semblerait qu'en raison de son caractère presque instantané, l'épreuve au synacthène puisse extérioriser même l'insuffisance surrénale fonctionnelle des hypopituitarismes, ce que ne permet pas l'épreuve habituelle à l'ACTH retard. Une réponse insuffisante ne permet donc pas d'affirmer qu'il existe un hypocorticisme primitif et doit être confrontée avec les résultats du test de THORN classique. Il faut toutefois remarquer avec BRICAIRE et Coll. que proportionnellement aux taux de base l'élévation obtenue peut-être aussi importante dans les hypopituitarismes que chez les témoins (JOB).

L'épreuve de stimulation ainsi réalisée s'avère très commode dans ses indications pédiatriques et fournit des renseignements sûrs, permettant également de mesurer et surveiller l'état fonctionnel de la cortico-surrénale au cours de traitements par les corticoïdes.

2°) Le test au synacthène par voie intraveineuse

- a) Test rapide
- b) Test par perfusion.

A - LE TEST RAPIDE INTRAVEINEUX

Le test rapide à la bêta-I-24 corticotrophine peut-être pratiqué par voie intraveineuse, selon la méthode indiquée par MONCLOA et Coll. et OTTO et Coll. (4I)

Le protocole consiste en un prélèvement d'un échantillon de sang à 8 heures du matin suivi d'une injection de 0,25mg de synacthène dilué dans 5 ml de sérum salé, injecté en moins d'une minute. Une heure après un second prélèvement de sang est effectué sur hépatine sèche. Le dosage du cortisol est fait par la méthode spectro-fluorimétrique selon VAN DERVIES, MONCLOA et Coll. ont étudié 10 femmes âgées de 20 à 40 ans, ne présentant aucun désordre endocrinien et 7 cas pathologiques :

- 4 addisonniennes
- 2 panhypopituitarismes
- 1 syndrome de Cushing.

dont le diagnostic est basé sur les procédés classiques, les résultats furent les suivants :

- chez les femmes normales, l'élévation du taux du cortisol plasmatique fut de $13 \mu\text{g} \pm 1,5/100\text{ml}$ passant de 10 à 23 μg .

- chez les Addisonniennes et les malades atteintes de panhypopituitarisme, on ne note pas d'augmentation de la cortisolémie.

- dans le syndrome de Cushing il y avait une réponse exagérée : augmentation de 27 μg passant de 21 μg à 48 $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

Ceci montre qu'une injection unique d'ACTH synthétique reproduit les mêmes résultats obtenus par d'autres protocoles de stimulation à l'ACTH naturelle en économisant beaucoup de temps.

MONCLOA et Coll. observent que cette méthode a l'avantage sur l'injection I.M. du fait que la possibilité de résorption incomplète est éliminée. Mais l'étude faite par LANDON et H. BRICAIRE et Coll. montre qu'on obtient les mêmes résultats par le test en I.M. Ainsi comparé au test par voie I.M. le test par voie veineuse n'offre aucun avantage car des deux façons l'on obtient une hausse rapide, intense et bien reproductible du taux du cortisol plasmatique. La voie veineuse fait perdre au test sa simplicité et sa commodité et l'intervalle d'une heure entre les deux prélèvements convient moins bien en pratique ambulatoire que celui d'une demie-heure prévue pour le test par voie musculaire.

B - LE TEST EN PERFUSION INTRA VEINEUSE

Ce test est initialement décrit par LANDON et Coll. et basé sur l'élévation du taux du cortisol plasmatique après perfusion intraveineuse de 5 heures d'une dose totale de 0,25 mg de synacthène.

Cette méthode prend beaucoup de temps et nécessite plusieurs prélèvements mais offre l'avantage de permettre l'étude de la capacité sécrétoire maximale du cortex surrénal.

Les résultats de ce test sont analogues à ceux obtenus avec une perfusion d'ACTH naturelle à la dose de 10 U.I. par heure.

Chez l'adulte, deux critères sont nécessaires pour juger d'une réponse normale :

- le taux de base du cortisol plasmatique après 5 heures de stimulation corticosurrénale soutenue et maximale doit être de 36 à 60 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. Le prélèvement et le dosage de plusieurs échantillons sanguins est astreignant et peu commode mais évite le risque d'une erreur de dosage sur échantillon unique.

LE TEST A LA BETA-I-24 D'UNE CORTICOTROPHINE-RETARD :

L'exploration fonctionnelle de la surrénale par ce test fut étudiée par J.P. LUTON-LAUDAT et H. BRICAIRE. (44)

L'hormone synthétique ordinaire avait l'inconvénient de sa courte durée d'action : 90 minutes environ. La forme-retard obtenue par absorption de la TETRACOSACTRINE sur un complexe de zinc organique voit sa durée d'action très nettement prolongée par rapport au produit ordinaire en provoquant une stimulation plus forte.

L'action stimulante se maintient à un niveau élevé pendant les 24 premières heures et se prolonge jusque vers la 36^e heure. La reprise du rythme nycthémeral ne se faisant qu'après la 48^e heure. La stimulation prolongée trouve des indications :

- dans l'insuffisance surrénale secondaire d'origine hypophysaire
- dans l'appréciation de la "réserve surrénalienne", une réaction d'épuisement semble pouvoir caractériser une certaine réserve au cours d'insuffisance surrénalienne qui ne se démasque qu'au cours d'une stimulation forte et prolongée.

Ce test doit nécessiter une hospitalisation et une surveillance constante :

LE PROTOCOL DE L'EPREUVE consiste en une collecte des urines des 24 heures pour dosage des stéroïdes urinaires, puis en un prélèvement à 8 heures du matin de 20 ml de sang sur héparine. On injecte immédiatement après 0,25 à 1 mg de synacthène-retard par voie intramusculaire. Des dosages de la cortisolémie sont faits sur les prélèvements à 12 h - 16 h - 20 h le jour de l'injection et à 8 h - 12 h - 16 h - 20 h le jour suivant et dans certains cas à 8 h - le 3^e jour. La cortisolémie est dosée par la méthode de DE MOOR et les 17-OH. urinaires par la méthode de PORTER et SILBER, les 17-Céto par la méthode de ZIMMERMAN.

- Les résultats ont montré :

A) CHEZ LES SUJETS NORMAUX :

Une élévation importante de la cortisolémie avec un maximum entre la 4^e et la 8^e heure après l'injection du produit et persistant pendant plusieurs heures à un niveau élevé l'action semble s'épuiser à partir de la 12^e heure, le cycle nycthémeral ne reprenant pas avant la 48^e heure.

L'intensité de la réponse est très importante, allant jusqu'à 65 microg/100ml avec une grande dispersion cependant. Dans les réponses faibles les chiffres ayant doublé.

Au niveau des stéroïdes urinaires les chiffres de base ont triplé ou quadruplé.

Quant à la posologie on obtient des réponses relativement analogues à 0,5 et 1 mg en injection I.M. par contre les résultats avec 0,25 mg sont nettement inférieurs.

B - DANS L'INSUFFISANCE SURRÉNALE

a) dans l'insuffisance surrénale primaire la réponse est variable :

1°) absence totale de réponse

2°) soit diminution de 17 OHCS urinaire par épuisement de la réserve surrénalienne dont il faut se méfier mais elle est indiquée dans le cas douteux après le test du synacthène ordinaire.

3°) L'élévation discrète et transitoire qui témoigne d'une insuffisance partielle.

b) Insuffisance surrénale secondaire

L'incitation est importante et prend toute sa valeur quand il s'agit de stimuler une surrénale mise au repos pas diminution de la sécrétion d'ACTH telles :

- insuffisance hypophysaire organique (syndrome de SHEEHAN)
- corticothérapie prolongée.

Comparée à l'action de la corticotrophine naturelle 0,5 mg de bêta-I-24 corticotrophine retard semblent donner une incitation un peu supérieure à l'injection de 120 U.I. de corticotrophine retard purifiée injectée en 2 fois à 12 heures d'intervalle.

En thérapeutique le traitement prolongé peut provoquer une hyperactivité corticosurrénalienne avec apparition d'hypercorticisme mais cette hyperactivité est freinable d'une part et régressive après arrêt du traitement.

En conclusion la forme retard présente donc les mêmes avantages que la synacthène ordinaire, et de plus elle offre un plus grand intérêt dans la mesure où son action est plus intense, plus prolongée, qui lui donne des indications privilégiées par rapport à la forme non-retard :

- d'une part dans l'insuffisance surrénale secondaire à une insuffisance antéhypophysaire où une stimulation prolongée est souvent nécessaire pour obtenir une réponse surrénalienne.

- d'autre part permet d'apprécier "la réserve surrénalienne" et démasquer certaines insuffisances surrénaliennes de par la stimulation prolongée.

Des différentes études publiées, il ressort que le test dynamique rapide par la bêta-I-24 corticotrophine permet une exploration de la fonction corticosurrénale applicable aux insuffisances surrénaliennes, aux sujets atteints de syndrome de Cushing primaire ou secondaire. Sur le plan pratique et dans le cadre général de l'exploration dynamique de la cortico-surrénale, la comparaison de la cortisolémie avant l'injection de bêta-I-24-corticotrophine et 30 minutes après, représente une méthode fidèle et suffisamment discriminative. Il a l'intérêt :

- a) d'être simple et rapide : car ce corps synthétique atteint un maximum d'action au bout de 30 minutes. Deux prélèvements sanguins pratiqués, l'un immédiatement avant, l'autre 30 minutes exactement après. L'injection du produit suffit pour apprécier valablement la réponse de la corticosurrénale.

- b) de pouvoir être réalisée chez des malades ambulatoires.

c) de pouvoir être effectuée chez des sujets soumis à une corticothérapie substitutive par la cortisone ou l'hydrocortisone. Il suffit de les arrêter 12 heures avant l'épreuve.

d) le dosage est plus fidèle que celui effectué pour les stéroïdes urinaires sur la totalité des urines de 24 heures, et d'éviter le recueil d'urines ce qui supprime les erreurs possibles dans cette opération.

Cependant ce test n'apprécie qu'une fraction de la sécrétion surrénale pendant une période de temps restreinte et il ne peut se faire que par des techniciens entraînés et spécialisés.

e) les avantages du synacthène sur l'ACTH naturelle sont certains. On peut le doser en poids donc sans nécessité de standardisation biologique, donc produit stable à action constante.

Sa tolérance parfaite, aucun choc protéique d'intolérance n'a été observé, alors que ce type de complication est toujours à redouter avec une hormone naturelle.

f) La bêta-corticotrophine-retard présente outre les avantages de la forme ordinaire, une action plus intense et plus prolongée trouvant ainsi des indications privilégiées dans l'insuffisance surrénalienne secondaire et dans l'appréciation de la "réserve surrénalienne".

LE TEST DE FREINATION

Leur principe est basé sur l'inhibition de l'activité du couple hypothalamo-hypophysaire et par conséquent de la production d'ACTH, le taux du cortisol exerce une auto-régulation au niveau du centre hypothalamique sensible à ses variations : toute élévation du cortisol freinera ainsi la sécrétion hypothalamo-hypophysaire, toute diminution au contraire le stimulera.

Un test de fraination est donc indiqué lorsque l'on veut rechercher si tel syndrome d'hyperfonctionnement surrénalien s'accompagne ou non d'une hyper-activité hypothalamo-hypophysaire : c'est le cas de certaines formes

d'hyperplasie surrénale congénitale ou de certains syndromes de Cushing. Il permet de différencier les hypercorticismes d'origine hypophysaire ou tumorale ainsi que les syndromes Cushingoides. Classiquement l'épreuve de freination est appréciée sur la chute des stéroïdes urinaires de 24 h, après administration de dexaméthazone. Différents protocoles furent décrits selon les auteurs. (32)

L'épreuve classique standard fréquemment utilisée consiste en une appréciation des taux de base des stéroïdes urinaires de 24h pendant un ou deux jours précédant l'administration par voie orale de 2 mg/j pendant 2 jours (ces doses étant régulièrement réparties dans la journée : 0,5 mg toutes les 4 heures).

Les stéroïdes urinaires des 24 heures sont évaluées comparativement avant et après les 2 jours de l'épreuve (Méthode de LIDDLE).

- JAYLE propose l'utilisation de 3 mg/j per os pendant 5 jours. Les stéroïdes urinaires sont évalués : le jour précédant le test et le 5^e jour de la prise de dexaméthasone.

- LE TEST DE LIDDLE RENFORCE fait suivre le test de freination standard d'une freination à une posologie plus élevée : 8 mg/j pendant 2 ou 3 jours. Les stéroïdes urinaires sont dosés le jour précédant le test, au dernier jour du test standard et au dernier jour de la freination renforcée. Ce test peut être réalisé d'emblée sans test standard.

Les résultats chez les sujets normaux et obèses montrent une chute des 17-OH urinaires en-dessous de 2,5mg/24h alors que les 17-céto ne représentent plus chez l'homme que la fraction testiculaire (6mg) et chez la femme ils s'effondrent autour de 1 mg.

Dans les hypercorticismes on note une normalisation des taux élevés dans les cas d'hyperplasie d'origine centrale alors que les taux restent anormalement élevés dans les tumeurs surrénaliennes.

Ces résultats schématiques ne semblent qu'inconstamment correspondre à la réalité. Il est en effet des Cushings d'origine hypophysaire qui ne répondent pas à la freination en particulier quand ils en sont au stade de

tumeur hypophysaire; mais il est aussi des adénomes surrénaliens qui répondent correctement à l'une et l'autre de ces deux épreuves.

(48)
Par ailleurs, LINN et Coll. rapportent deux observations chez des sujets atteints d'hyperplasie bilatérale de la surrénale qui n'ont pas été freinés à des doses de 8 à 16 mg de dexaméthasone selon les épreuves classiques, mais qui ont été freinés partiellement par des doses de 32 mg/j.

D'autre part les auteurs rapportent des cas de réaction paradoxale à l'administration de dexaméthasone dont un cas de Cushing chez lequel l'administration de 2-8 puis 16 mg/j de dexaméthasone ont provoqué une augmentation du taux de base de 17 OH urinaires passant de 12 à 20 mg/j à 52-99mg/j.

Cet effet paradoxal est inexpliqué et ayant été observé chez d'autres patients mais jamais à un tel degré extrême. Par contre chez ce même malade l'administration de 32 mg/j a provoqué une chute des stéroïdes urinaires qui passent de 79mg/j à 13mg/j; LINN conclut à propos de ses observations que dans certains cas l'échec du test à 8 mg ne conclut pas forcément à l'origine tumorale du Cushing car il y a des cas d'hyperplasie d'origine centrale ayant nécessité une dose élevée de dexaméthasone allant jusqu'à 32 mg/j pour être freinés.

Pour pallier aux inconvénients des méthodes classiques et aux difficultés d'interprétation des résultats jugés sur les stéroïdes urinaires des 24 heures, NICHOLS et Coll., H. BRICAIRE et Coll. CONNALLY et d'autres auteurs ont mis au point une nouvelle méthode basée sur l'appréciation du taux du cortisol plasmatique avant et après administration d'une dose unique de dexaméthasone (1mg) per os. L'épreuve repose sur 2 faits :

- la variabilité spontanée nycthémérale du taux de cortisol plasmatique chez le sujet normal et la fixité de ce taux chez les sujets atteints de syndrome de Cushing avec abolition du cycle nycthéméral.

- la possibilité d'obtenir une chute rapide du taux des 17 OH plasmatiques après administration par voie buccale d'une dose unique de dexaméthasone.

(46)

H. BRICAIRE et ses collaborateurs ont appliqué cette technique à la recherche rapide et distinctive des hypercorticismes type Cushing, à différencier des réponses fournies soit des sujets normaux, soit chez des individus atteints d'hypercorticisme d'entraînement, en particulier au cours de certaines obésités.

La technique est la suivante : on dose une première fois le cortisol plasmatique dans un prélèvement fait le matin à 8h, sur le sujet à jeûn. Le même jour, à 24 h, on lui fait ingérer un milligramme de dexaméthasone, puis un nouveau prélèvement de sang le lendemain matin à 8 heures, avec un deuxième dosage de cortisol fait par conséquent dans les mêmes conditions que le premier. L'ensemble de l'examen prend donc un délai de 24 heures et nécessite 2 prises de sang; mais la première, nous y reviendrons, pourra être évitée.

Le cortisol plasmatique a été dosé sur les deux échantillons de sang par la méthode fluorimétrique mise au point par DE MOOR et ses collaborateurs. Les résultats peuvent être obtenus dans la journée.

Dans leurs essais préliminaires, BRICAIRE et Coll., ont exploré trois groupes de sujets :

- 14 témoins, sans aucun signe clinique d'atteinte surrénalienne sans affection aiguë, sans thérapeutique hormonale susceptible de modifier le taux plasmatique du cortisol, comme les corticoïdes et aussi les oestrogènes. Ces 14 sujets tous du sexe féminin, avaient entre 15 et 62 ans.
- 10 sujets obèses soupçonnés d'hypercorticismes mais en fait n'en présentant pas les signes cliniques; 4 hommes et 6 femmes, tous de moins de 46 ans.
- 4 femmes atteintes d'hypercorticisme par hyperplasie bilatérale des surrénales; outre le test de freination rapide à la Dexaméthasone, ce groupe a été soumis au test de Thorn, avec freination classique comportant la prise de 3 mg de dexaméthasone pendant 5 jours, ou 8 mg pendant 3 jours. Chez les témoins et les obèses, cette exploration complète n'a été faite que dans 6 cas sur 24.

LES RESULTATS ont été les suivants :

Entre les témoins et les obèses le test ne donne que très peu de différence de réponses, mais avant la freination, les taux de cortisol plasmatique apparaissent très dispersés puisqu'ils se situent entre 8 et 24 microg., avec une moyenne de 14 microgr. pour les sujets normaux et 16 microgr. pour les obèses.

Après freination les taux vont s'échelonner entre 1 et 9 microgrammes avec une moyenne, pour les normaux et pour les obèses, de 4 µg. En cas d'hypercorticisme les dosages de cortisol plasmatique avant l'épreuve se sont situés entre 13 et 39 microgrammes, avec une moyenne de 25 microgr. A la suite de l'épreuve de la freination rapide, les taux se sont situés entre 10 et 24 microgrammes avec une moyenne de 16 microgrammes.

Les résultats obtenus par BRICAIRE, MIGEON, EKMAN, NICHOLS sont assez concordants pour permettre les indications suivantes :

- le taux du cortisol plasmatique est très variable, spontanément, aussi bien chez le sujet normal que chez le malade atteint d'hypercorticisme variabilité que l'on trouve non seulement d'un individu à l'autre, mais d'un jour à l'autre chez le même sujet. Il serait donc imprudent de vouloir déduire qu'un seul chiffre de cortisol plasmatique l'état de la fonction surrénalienne, de même il serait difficile d'exprimer la freination en pourcentage de chute par rapport au taux initialement trouvé, puisque celui-ci est extrêmement variable spontanément. Lorsqu'on étudie les différences moyennes des taux de cortisol avant et après la freination, on constate qu'il n'y a pratiquement pas de différences entre les 3 groupes, témoins, obèses, Cushing. La référence du test sera donc uniquement le taux de cortisol plasmatique après Dexaméthasone. Et dans ce cas le premier prélèvement avant le test et le dosage initial perdent toute signification. L'épreuve sera simplifiée en supprimant le premier prélèvement.

Chez les témoins et chez les obèses, le taux de cortisolémie après freination n'a jamais dépassé 10 microgrammes., alors que dans tous les cas d'hypercorticisme type Cushing, la concentration du cortisol plasmatique a été égale ou supérieure à 10 microgrammes. Toutefois, la limite de séparation

entre les sujets sans hypercorticisme et les sujets atteints d'hypercorticisme ne saurait être considérée comme parfaitement nette. Tout d'abord, le nombre des sujets testés par BRICAIRE reste limité. Mais même dans la beaucoup plus vaste série de NUGENT, réunissant 117 sujets normaux, et 17 malades atteints de Cushing, la séparation manque également, du fait de l'existence d'une zone de chevauchement entre 10 et 20 microgrammes. Dans cette marge figurent aussi bien des sujets normaux que des sujets atteints d'hypercorticisme. NUGENT, NICHOLS, BRICAIRE, jugent plus prudent de considérer comme normaux les sujets présentant après la prise de dexaméthasone un taux de cortisol plasmatique inférieur à 10 microgrammes/100ml. Inversement tous les sujets chez qui le test est suivi d'une chute de la cortisolémie restant à 20 microgrammes/100ml ou davantage seront considérés comme certainement atteints de maladie de Cushing. Restent les cas ayant donné des taux de cortisol plasmatique entre 10 et 20 microgrammes/100ml et pour lesquels on ne peut conclure.

Pour les deux groupes extrêmes, normaux et Cushing, le test d'une grande fidélité, comme le prouvent les séries de NICHOLS et NUGENT, de BRICAIRE, aucun sujet atteint d'hypercorticisme n'a été trouvé dans le groupe des normaux du point de vue cortisolémie et inversement aucun sujet normal n'a été trouvé classé parmi les Cushing. Mais la sensibilité du test s'arrête dans la zone intermédiaire de chevauchement où un assez grand nombre de sujets devra subir un nouveau test identique, et surtout une exploration plus complète. Mais on aura déjà ainsi procédé à un premier triage, un "screening" dans des conditions de rapidité et de simplicité appréciables. Il doit d'ailleurs être possible d'obtenir une plus grande sensibilité du test pour séparer les sujets normaux des malades atteints d'hypercorticisme en modifiant les horaires de l'administration de dexaméthasone et ceux des prélèvements. Les travaux de NICHOLS et NUGENT ont montré que quelle que soit l'heure à laquelle la Dexaméthasone est prise, la concentration plasmatique du cortisol tombe huit heures plus tard et ne remonte qu'à la fin de la nuit suivante, entre deux et huit heures du matin.

Nous avons vu plus haut qu'il existait un cycle nycthéral spontané de la cortisolémie, avec, chez les sujets normaux, un taux atteignant les valeurs les plus basses entre 22 heures et 2 heures du matin.

Par conséquent, chez le sujet normal, l'écrasement le plus important de la concentration plasmatique du cortisol pourrait être obtenu si en faisant le prélèvement vers 22 heures, on soustrait l'effet de la baisse physiologique de la cortisolémie avec la freination due à la dexaméthasone administrée huit heures auparavant, soit à 14 heures (BRICAIRE).

Par contre chez un sujet atteint de maladie de CUSHING, on n'obtiendrait ni baisse nycthémérale spontanée ni freination. Une telle modification du test réussirait peut-être à diminuer notablement la zone de chevauchement entre individus normaux et individus atteints d'hypercorticisme, zone qui retire aux réponses du test leur précision et cela pour un nombre non-négligeable de malades testés. JAMES, LANDON et WYNN proposent d'administrer la dexaméthasone en perfusion intra-veineuse. Mais ce serait là retirer à l'épreuve la simplicité et la rapidité en sont peut-être les principaux avantages.

Pour nous résumer, le test de freination rapide par une dose unique de Dexaméthasone permet de porter le diagnostic de maladie de Cushing si la cortisolémie dépasse 20 microgr./100ml après l'épreuve ; le diagnostic d'absence d'hypercorticisme si la cortisolémie après l'épreuve se situe au-dessous de 10 microgr./100ml. Mais les déductions sont impossibles dans la marge entre 10 et 20 microgr./100ml. Telle qu'elle, l'épreuve n'en est pas moins pratique, commode, sans hospitalisation ni prélèvement d'urine, la réponse étant obtenue en 24 heures. C'est donc là un test de premier dépistage les cas positifs ou douteux devant être soumis à une exploration plus détaillée de la fonction surrénalienne.

Il s'agit donc surtout d'une sélection préliminaire. Ce premier dépistage permet dans un grand nombre de cas d'infirmier le diagnostic et dans un plus petit nombre de l'affirmer.

(47)

CONNALLY et Coll. (1968) rapportent d'autres observations concernant le test rapide à la dexaméthasone à dose unique avec une étude comparative de différentes posologies chez des sujets hospitalisés et des non-hospitalisés.

Il aboutit aux mêmes résultats approximativement avec des doses de 1,5 à 2 mg administrées à 23 h et le dosage est effectué le lendemain à 9 h du matin, les résultats sont les suivants :

- Chez les sujets normaux (personnel médical) on note une chute du taux de cortisol à 7 microgr./100ml à 9 h, le lendemain du test.

- Chez les sujets hospitalisés, ne présentant pas d'affection endocrinienne, chez un tiers des malades sur un total de 71 sujets (39 hommes et 32 femmes) la réponse fut négative, le taux n'étant pas descendu en-dessous de 7 Mg/100ml - CONNALLY et Coll. attribuent cette réaction à un stress non spécifique dû à l'hospitalisation. L'étude comparative du cycle nycthéral de ces sujets comparés au groupe ayant réagi positivement au test a montré que le cycle est resté normal malgré l'hospitalisation, ce qui attribue bien l'échec au stress et non pas à une perturbation du cycle nycthéral.

En effet, le test est répété en ambulatoire chez 9 patients ayant résisté à l'épreuve de freinage lors de leur hospitalisation, le test est redevenu positif après leur sortie dans 8 cas sur 9. Ce fait montre que dans certains cas l'hospitalisation en elle-même constitue un stress qui modifie les résultats dans le sens d'une augmentation de la cortisolémie ou absence de freination. DE MOOR note une augmentation de 20°/° des résultats obtenus chez certains sujets hospitalisés par rapport aux sujets non-hospitalisés et ceci dans la même catégorie de sujets ne présentant pas d'affection endocrinienne et dont un était hospitalisé et l'autre, chez qui le test était pratiqué en ambulatoire.

Ceci montre l'intérêt particulier du test d'être praticable en ambulatoire.

Pour compléter cette étude dynamique de la surrénale, il peut être intéressant de connaître la valeur de la réserve hypophysaire en ACTH et la valeur de la commande centrale de la sécrétion corticotrope.

Il s'agit des tests à la métopyrone ou SU.4885 qui permet d'apprécier le fonctionnement hypothalamo-hypophysaire et le test à la lysine-vasopressine. Nous ne faisons que les citer car ce problème déborde le cadre de notre étude à savoir l'exploration dynamique de la cortico-surrénale.

VII - CONCLUSIONS

I - Les méthodes d'exploration dynamique classiques de la fonction cortico-surrénale étudient les variations des stéroïdes dans les urines des 24 heures,

Malgré leur incontestable valeur on peut reprocher à ces méthodes la nécessité d'une hospitalisation des malades, les difficultés surtout chez l'enfant et chez les insuffisants rénaux, de recueillir les urines, enfin les difficultés d'interprétation des taux obtenus par la méthode de PORTER et SILBER où les métabolites du cortisol et les métabolites de ses précurseurs sont dosés en même temps, et ne permettent pas de saisir la disproportion qui existe dans certains cas pathologiques entre l'excrétion urinaire des stéroïdes et la sécrétion du cortisol du fait de certaines déviations métaboliques.

II - On comprend dès lors tout l'intérêt accordé ces dernières années au dosage du cortisol plasmatique et à l'étude de ses fluctuations physiologiques et pathologiques.

Il est dès lors devenu possible par des techniques relativement simples notamment celle de DE MOOR, de porter un diagnostic positif, négatif ou d'orientation dans les hypercorticismes (hyperplasique ou tumoral) et l'insuffisance surrénale (primaire ou secondaire).

Dans tous ces cas le dosage de la cortisolémie apparaît comme une épreuve remarquable par sa simplicité, sa commodité, sa fidélité, sa sécurité d'exécution, et sont accessibles à la plupart des laboratoires.

La rapidité du dosage présente un grand intérêt surtout en urgence dans l'insuffisance surrénale aiguë où le résultat de la cortisolémie peut-être obtenu dans l'heure qui suit et apporter la confirmation du diagnostic sans attendre un recueil d'urines de 24 heures.

Associée aux autres méthodes d'exploration de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien, l'étude de la cortisolémie donne un reflet plus exact des perturbations métaboliques des affections surrénaliennes.

III - Les épreuves de stimulation classiques faisaient appel à l'A.C.T.H. naturelle, mais pour éviter ses inconvénients : intolérance, instabilité d'action, dosage en unité biologique, on lui a substitué une forme synthétique, la bêta-1-24 corticotrophine ordinaire et retard diminuant ainsi considérablement les risques de réaction allergiques et augmentant la constance et la rapidité d'action. De plus, il permet une méthode d'exploration rapide praticable chez des malades en ambulatoire et d'éviter le sevrage des corticoïdes chez les insuffisants surrénaux soumis à cette thérapeutique avec tout le danger que ce sevrage comporte.

Les dosages sont faits sur des prélèvements de sang avant et 30 minutes après administration du produit, et expriment l'élévation de la cortisolémie ainsi provoquée. Les réponses permettent parfois dans les hypercorticismes un diagnostic étiologique (absence ou présence d'une stimulation : hyperplasie tumorales) mais son intérêt est surtout dans le cadre de l'insuffisance surrénale (primaire ou secondaire).

Cette épreuve a trouvé également son utilisation en pédiatrie avec des résultats précis obtenus dans des conditions de techniques simplifiées : inutilité de l'hospitalisation, absence de risques d'accidents allergiques.

IV - Les tests de freination qui recourent à la dexaméthasone, ont été eux aussi simplifiés et améliorés par rapport à la méthode classique.

L'administration d'une dose unique (1 mg) par voie buccale le dosage fluorimétrique de la cortisolémie sur 2 échantillons de sang prélevés de part et d'autre de l'épreuve et pouvant être réduit à un seul prélèvement constitue une preuve rapide et praticable également en ambulatoire.

Mais ici il ne s'agit essentiellement que d'un test de premier dépistage permettant de ce fait d'éviter à bon nombre de malades d'échapper éventuellement à toute une série d'explorations particulièrement astreignantes.

Il permet dans un grand nombre de cas d'infirmier le diagnostic d'hypercorticisme et dans un plus petit nombre de cas de l'affirmer.

V- Dès lors se pose la question si l'on ne peut considérer désormais le dosage plasmatique du cortisol comme un examen de base pour le diagnostic d'une insuffisance surrénalienne ou hypercorticisme métabolique ?

On peut donc considérer le dosage du cortisol plasmatique avant et après stimulation pour la corticotrophine ou freination par la dexaméthasone comme devant être désormais un examen de routine pour les services d'endocrinologie.

Néanmoins, les dosages urinaires gardent leurs indications notamment dans le Cushing où il y a abolition du cycle nycthémeral du cortisol et dans l'étude de la fonction androgénique, le dosage de la testostérone plasmatique étant encore exceptionnel.

Bien que des améliorations soient toujours et encore possibles en ce qui concerne les épreuves d'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale, il est possible de dire avec Monsieur le Professeur BRICAIRE que les méthodes actuelles approchent la perfection.

A l'avenir l'exploration dynamique par la méthode de dilution isotopique de la sécrétion des stéroïdes cortico-surrénaux, sous stimulation et freination, permettront de mesurer la clearance métabolique des principales hormones surrénales, permettront d'avoir des renseignements précis, fidèles et plus nuancés sur les perturbations du métabolisme hormonal. Ces méthodes sont actuellement réservées au domaine de la recherche.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur H. BRICAIRE

Professeur G. BROUET

Vu, et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - MOREAU L.
Physiologie de la cortico-surrénale.
Presse Méd. 28 Nov. et 5 Déc.1964.
- 2 - BERTRAND J., LORAS B., SAEZ J., DE PERETTI E.
Explorations biochimiques et fonctionnelles de la sécrétion et du métabolisme du cortisol.
Cahiers Méd. Lyonnais, 10 Juin 1967, 43, p.1447-1474.
- 3 - SILBER R.H. , PORTER C.C.
Détermination of 17-21 dihydroxy-20-kéto-steroids in urine and plasma
Journ. Biol. Chem. 1954, 210, p.923-930.
- 4 - DE MOOR P., RASKIN M., STEENO C.
Dosage fluorimétrique des delta-4-3 céto-11-hydroxy-corticoïdes plasmatiques et urinaires libres.
Ann. Endocr. (Paris) Sept.Oct. 1960, 33, p.257-267.
- 5 - MALLEIN R. et ROLLER A.
Méthode rapide de dosage du cortisol et de la corticostérone libre plasmatique.
Ann. Biol. Clin. 1968, 26, p.1179-1184.
- 6 - MATTINGLY D. et Al.
Rapid screening test for adrenal cortical function.
The Lancet 14 Nov.1964
- 7 - STEENURG R.W., THOMASSON B.
Fluorimetric determination of corticosteroids in human blood : comparison of results with the Silber-Porter Method.
Journ. Clin. Endocr. Sept.1964, 24, p.874-882.
- 8 - RAPPAPORT R., DRAY F., LEDRU M.J., SAVOIE J.C., JULIEN-MARIE, DREYFUS G.
Mesure de la sécrétion du cortisol par dilution isotopique et comparaison avec d'autres index de l'activité cortico-surrénale chez l'adulte et chez l'enfant.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. Janv.1965, 10 : p.46-52.
- 9 - KELLY W.G. et Al.
A rapid and precise methode for the estimation of the production rate of cortisol in man.
Steroids II : 429-52 April 1968.

- I0 - REVOL A. et Al.
Valeur de la demie vie biologique et du taux de sécrétion du cortisol dans l'exploration cortico-surrénalienne.
Rev. Franc. Endocr. Clin. Juillet-Août 1968.
- II - COPE C.L., BLACK E.G.
The behaviour of C-14 cortisol and estimation of cortisol production rate in man.
Clin. Sciences 1958, 17 p.147-167.
- I2 - JAYLE M.F.
Variations physiopathologiques des stéroïdes plasmatiques.
Cah. Coll. Med. Hop. Paris Oct.1966 (Fr.) 7 : 535-44.
- I3 - GIRARD F., BINOUX M., MOZZICONACCI P.
Variation nycthemerale de l'ACTH et du cortisol plasmatique chez l'homme.
Journ. Physiol. 1965, 57 p.615-617.
- I4 - BINOUX M., GIRARD F., MOZZICONACCI P., BOGYO A.
Variation de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatique au cours du nycthemère et sous l'influence de la méthapyrone et de l'ACTH.
Ann. Pediat. (Paris) Juin-Juillet 1965, 12 : 466-474.
- I5 - NICHOLS C.T., TYLER F.H.
Diurnal variations in adrenal cortical function
Ann. Rev. Med. 1967, 18 : 313-24.
- I6 - MIGEON O.J., TYLER F.H.
Diurnal variations of 17-OHCS in plasma and urine of normal subjects night workers and the blind.
Journ. Clin. Endocr. Métabol 1965, 25, p.343-352.
- I7 - ROMANOFF L.P., CAROL W., MORRIS B.S., WELCH P., RODRIGUEZ R.M., PINCUS H.
The metabolism of cortisol 4-C-14 in young and elderly men : secretion rate of cortisol and daily excretion of tetra-hydrocortisol, allo-tetrahydrocortisone and cortolone (20 alpha and 20 beta)
Journ. Clin. Endocr. 1961, 21 : p.1413-1425.
- I8 - JAMES V.H.T. and LANDON J.
Some observations on the control of cortisol secretion in man
Proc. Roy. Soc. Med. Sept.1967, 60 : 907.
- I9 - HILLMANN D.A., and GIROUD C.J.P.
Plasma cortisone and cortisol levels at birth and during the neonatal period.
Journ. Clin Endocr. Feb. 1965 25 : 243-248.
- 20 - FEDERICO MONCLOA and PRETELL E.
Cortisol secretion rate, ACTH and methapyraponetest in high altitude natives residents.
Journ. Clin. Endocr. Sept.1964, 24 : 915-8.

- 21 - STARUP J., SELE V. and BUUS O.
Pituitary adrenal function in oral contraception.
Acta Endocr. (Kobenhavn) Sept.1966 53 : 1-12.
- 22 - LEONARD P.J.
Plasma cortisol level in east african subjects
The Lancet 17 Apr.1965, I : 845-6.
- 23 - DE MARTINIS C., DOGLIO R. et FONZO D.
Changes in plasmatic cortisol caused by mental stress.
Effects of the preventive administration of dexamethasone
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 31 Déc.1964 (Ital) 40 : 1638-40.
- 24 - Anonymous: tests : une mesure objective de l'anxiété ? Elévation du cortisol.
Concours Med. 1968, 90 (22-23-24) 4646.
- 25 - DESCREZ P., GUILLEMANT S., DAVID R., ISSARTEL
Le dosage du cortisol plasmatique au cours de certaines affections rencontrées en pratique pédiatrique.
Ann. Biol. Clin. 1968, 26, 1-2, 159-174.
- 26 - MAUVAIS-JARVIS P., BAULIEU E.
Etude hormonale du syndrome de Cushing.
Ann. Biol. Clin. (Paris) Mars-Avril 1965, 23 : 529-545.
- 27 - LINQUETTE M., FOSSATI P., RACADOT, DEC OULX M.
Les variations circadiennes de la cortisolémie dans la maladie de Cushing et les états frontières.
Ann. Endocr. Jan-Fév. 1968, 29 p.69-76.
- 28 - CASSANO C., SCAVO D. et JACOBELLI A.
Recherches sur la sécrétion et le métabolisme du cortisol dans l'obésité et dans le syndrome de Cushing.
Ann. Endocr. (Paris) Janv-Fév. 1968, 29 : p. 5-15.
- 29 - DE MOOR P., STEENO O., and HENDRIKX A.
Clinical features observed in patients with an unexplained low cortisol binding capacity
Acta endocr. (Kobenhavn) Fév.1965, 48 : 272-82.
- 30 - CLARK T., SAWIN
Measurement of plasma cortisol in the diagnosis of Cushing's synd.
Ann. Intern. Med. Mars 1968, 68 : 624-3.
- 31 - ROSS E.J. et Al.
Cushing's syndrom : diagnosis criteria.
Quart. J. Med. Avril 1966, 35 : 149-92.
- 32 - BRICAIRE H., LEPRAT J., LUTON J.P.
Etat actuel de l'exploration dynamique de la cortico-surrénale (fonction aldostérone exceptée)
Presse Médicale 23 Nov.1968.

- 33 - BEAULIEU E.E., DECOURT J., DE GENNE J.L., NETTER A., ROYER P., PEQUIGNOT H.
Comment conduire l'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale ?
(Confrontation de l'hôpital Necker).
Presse Médicale 1er Avril 1967 75, p.809-811.
- 34 - MOLINATTI et Al.
Present possibilities of functional exploration of the hypothalamic-adrenal cortex.
Folia Endocr. (Roma) Feb.1965 (It) 18 : 30-55.
- 35 - JAYLE M.F.
Exploration dynamique des fonctions métaboliques et androgènes des cortico-surrénales
Ann. Biol.Clin. 1965, 23 p. 135-156.
- 36 - BRICAIRE H., MOREAU L., LAUDAT Ph., LAUDAT M.H., SCHOELLER J.P.
Une méthode rapide d'exploration dynamique des surrénales : le test à la bêta-I-24 corticotrophine (Ciba 30 920-Ba).
- 37 - LANDON J., JAMES V.H.T., CRYER R.J., WYNN V.
Adrenocorticotrophic effects of a synthetic polypeptide - bêta-1-24 corticotropin - in man.
J. Clin. Endocr. July 1964 24 : 1206.
- 38 - WOOD J.D., FRANKLAND A.W., JAMES V.H.T., LANDON J.
A rapid test of adreno-cortical function
The Lancet 30 Janv.1965, I : 243-5.
- 39 - JOB J.C., LAMBERTZ J., LAUDAT Ph., LAUDAT M.H., SCHOELLER J.P., ROSSIER A., BRICAIRE H.
L'épreuve de stimulation cortico-surrénale par la bêta-I-24 corticotrophine (Ciba 30-920 Ba) chez l'enfant.
Arch. Franç. Pédiat. Janvier 1967 (Fr) 24 : 57-64.
- 40 - LANDON J., WYNN V., JAMES V.H.T., and WOOD J.B.
Adrenal response to infused corticotropin in subjects receiving glucocorticoids.
J. Clin. Endocr. 1965, 25 : 602.
- 41 - MONCLOA F. et Al.
One hour intravenous ACTH test
J. Clin. Endocr. Avril 1966, 26 : 482-3.
- 42 - LAMBERG B.A., STRANDSTRÖM L., and PESONEN S.
The effect of a synthetic bêta-I-24 eikosatetrapeptide corticotropin (30'920 Ba Ciba) on plasma corticoids and the urinary I7 KS and I7 CHO
Acta Med. Scand. May 1966, 179 (5) 551-6.
- 43 - OHLSEN P. and HOFKFELT B.
Effect of synthetic ACTH on steroid hormone production in man
Acta Med. Scand. Janv. 1965, 177 : 25-9.
- 44 - LUTON J.P., LAUDAT Ph., BRICAIRE H.
L'emploi de bêta I-24 corticotrophine retard dans l'exploration fonctionnelle du cortex surrénal
Ann. Endocr. (Paris) 1969, 30, p.456-469.

- 45 - FELBER J.P. et Al.
Antibodies to synthetic corticotropin
Nature (London) 6 Aug.1966, 211 : 654-5.
- 46 - BRICAIRE H., LEPRAT J., LUTON J.P.
Un test de freination rapide de l'axe hypophyso-surrénal (dose unique
des dexamethasones)
Ann. Endocr. Janv.Fév. 1967, 28, 65-70.
- 47 - CONNALLY C.K., GORE M.B.R., STANLEY N., WILLS M.R.
Single dose dexamethasone suppression in normal subjects and
hospital patients.
Brit. Med. Journ. 17 June 1968, 2 : 665-667.
- 48 - LINN J.E. Jr, BRAXTON BOWDAIN B.S., FARMER A., MEADOR C.K.
Observations and comments on failure of dexamethasone suppression
New Engl. J. Med. August 1967, 277 : 403-5.
- 49 - Editorial
Reliability and significance of the dexamethasone suppression test
New Engl. J. Med. August 1967, 277 : 431.
- 50 - ERNEST I., HAKANSSON B.
A four day corticotropin suppression test. Studies in Cushing's synd;
and in non cushing subjects with related symptome
Acta Endocr. Janv. 1965, 48,p.147-162.
- 51 - JAMES V.H. et Al.
Oral and I.V. suppression tests in the diagnosis of Cushing syndrome
J. Endocr. Nov. 1965, 33 : 515-24.
- 52 - KASPERLIK ZALUSKA A.
Simultaneous administration of ACTH and dexamethasone
Endocr. Pol. Jul.Aug.1965 (Pol.) 16 : 387-406.
- 53 - CASSIDY C.E. et Al.
Suppression of activity of the adrenal cortex by dexamethasone
J. Clin. Endocr. Nov.1966 : 26, 1181-4.
- 54 - BROOKS R.J. et Al.
Intermittent Cushing's syndrome with anormalous response to dexametha-
sone.
J. Endocr. Sept.1966, 36 : 53-61.
- 55 - DAVIDSON J.M. et Al.
Effects of extrahypothalamic dexamethasone implants on the pituitary
adrenal system.
Acta Endocr. (Kobenhavn) June 1967, 55 : 240-6.
- 56 - GRANT S.D.
Suppression of 17-hydroxy-corticosteroids in plasma and urine by single
and divided doses of triamcinolone
New Engl. J. Med. 18 Nov.1965 273:1115-1118.
- 57 - BRICAIRE H., LEPRAT J.
Méthodes actuelles d'explorations dynamiques de la fonction cortico-
surrénale.Acquisitions médicales récentes. Flammarion Ed.Paris 1967.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - INTRODUCTION	I.-
II - METABOLISME ET ROLE PHYSIOLOGIQUE DU CORTISOL	4.-
III - METHODES DE DOSAGE DU CORTISOL	12.-
IV - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA CORTISOLEMIE	24.-
- Cycle nyctéméral	24.-
- Etats physiologiques particuliers	26.-
- Régulation	30.-
V - VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE LA CORTISOLEMIE	36.-
VI - LES METHODES D'EXPLORATION DYNAMIQUE	48.-
- Test de stimulation au synacthène :	49.-
- Voie I.M.	
- Voie veineuse	
- Perfusion	
- Test de freination à la dexaméthasone	66.-
VII - CONCLUSIONS	74.-
BIBLIOGRAPHIE.	



